ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20180338/39/20210329
Разрешение №
BG/MA/MP - 72000 -2, 19 -05- 2026
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РОЗОР 10 mg/10 mg филмирани таблетки
ROZOR 10 mg/10 mg film-coated tablets

РОЗОР 20 mg/10 mg филмирани таблетки
ROZOR 20 mg/10 mg film-coated tablets

РОЗОР 40 mg/10 mg филмирани таблетки
ROZOR 40 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

РОЗОР 10 mg/10 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (rosuvastatin) (като розувастатин калций (as rosuvastatin calcium)) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

РОЗОР 20 mg/10 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (rosuvastatin) (като розувастатин калций (as rosuvastatin calcium)) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

РОЗОР 40 mg/10 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg розувастатин (rosuvastatin) (като розувастатин калций (as rosuvastatin calcium)) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

РОЗОР 10 mg/10 mg филмирани таблетки: розови, кръгли филмирани таблетки с диаметър 10,1 mm, с двлъбнато релефно означение “AL” от едната страна и гладки от другата страна.

РОЗОР 20 mg/10 mg филмирани таблетки: розови, кръгли филмирани таблетки с диаметър 10,7 mm, гладки от двете страни.

РОЗОР 40 mg/10 mg филмирани таблетки: розови, овални филмирани таблетки с дължина 13 mm и ширина 11 mm, с вдлъбнато рефелно означение “L7” от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия
РОЗОР е показан като заместваща терапия при възрастни пациенти като допълнение на диетата за лечение на първична хиперхолестеролемия, адекватно контролирана с отделните вещества, прилагани едновременно в същите дози, както при фиксираната дозова комбинация, но като отделни продукти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Превенция на сърдечносъдови инциденти
РОЗОР е показан като заместваща терапия при възрастни пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), които са адекватно контролирани с отделните вещества, прилагани едновременно в същите дози, както при лекарствения продукт с фиксирана комбинация, но като отделни продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Пациентът трябва да бъде на подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи тази диета по време на лечението с РОЗОР.

РОЗОР може да се прилага в дозовия диапазон от 10/10 mg до 20/10 mg или 40 mm/10 mg. Препоръчителната доза е една филмирана таблетка с определена сила на ден, със или без храна.

РОЗОР не е подходящ за начална терапия. Започване на лечението трябва да се прави само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към фиксирана дозова комбинация с подходяща концентрация.

Лечението трябва да се индивидуализира според таргетните нива на липидите, препоръчваната цел на терапията и отговора на пациента. Ако е необходимо, може да се направи корекция на дозата след 4 седмици.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на РОЗОР при деца на възраст под 18 години все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Употреба в старческа възраст
Начална доза от 5 mg розувастатин се препоръчва при пациенти на възраст >70 години (вж. точка 4.4). Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Започване на лечението трябва да се прави само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към фиксирана дозова комбинация с подходяща концентрация.

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност
Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане.
Препоръчваната начална доза е розувастатин 5 mg при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min). Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Започване на лечението трябва да се прави само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към фиксирана дозова комбинация с подходяща концентрация.
РОЗОР 40 mg/10 mg е противопоказан при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).
Употребата на РОЗОР при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане е противопоказана за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Дозировка при пациенти с чернодробно увреждане
Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (от 5 до 6 по скалата на Child Pugh). Лечение с РОЗОР не се препоръчва при пациенти с умерена (от 7 до 9 по скалата на Child Pugh) или тежка (>9 по скалата на Child Pugh) чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 5.2).
РОЗОР е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Раса
Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти с азиатски произход (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчваната начална доза е розувастатин 5 mg за пациенти с азиатски произход. Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Започване на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

лечението трябва да се прави само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към фиксирана дозова комбинация с подходяща концентрация.
РОЗОР 40 mg/10 mg е противопоказан при тези пациенти (вж. точки 4.3 и 5.2).

Генетичен полиморфизъм
Известни са специфични типове генетичен полиморфизъм [генотипове SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA], които могат да доведат до повишена експозицията на розувастатин (вж. точка 5.2). При пациенти, за които е известно, че имат такива специфични типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза РОЗОР.

Дозировка при пациенти с фактори предразполагащи към миопатия
Препоръчваната начална доза е розувастатин 5 mg при пациенти с предразполагащи към миопатия фактори (вж. точка 4.4). Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Започване на лечението трябва да се прави само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към фиксирана дозова комбинация с подходяща концентрация.
РОЗОР 40 mg/10 mg е противопоказан при някои от тези пациенти (вж. точки 4.3).

Съпътстваща терапия
Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (например OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато РОЗОР се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин, поради взаимодействия с тези транспортерни протеини (напр. циклоспорин и определени протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир, вж. точки 4.4 и 4.5).

Когато е възможно, трябва да се обмислят алтернативни лекарства и, ако е необходимо, да се обмисли временно преустановяване на лечението с РОЗОР. В случаи, при които едновременното приложение на тези лекарствени продукти с РОЗОР не може да се избегне, ползата и риска от едновременното лечение и адаптирането на дозата на розувастатин трябва да бъдат внимателно обмислени (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със секвестранти на жлъчни киселини
РОЗОР трябва да се приема ≥2 часа преди или ≥4 часа след приложение на секвестрант на жлъчна киселина (вж. точка 4.5).

Начин на приложение
За перорално приложение.

РОЗОР трябва да се приема веднъж дневно всеки ден по едно и също време на деня с или без храна.

Филмираната таблетка трябва да се поглъща цяла с вода.

4.3 Противопоказания

РОЗОР е противопоказан
- при пациенти със свръхчувствителност към активните вещества (розувастатин, езетимиб) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително необяснимо, персистиращо повишение на серумните трансаминази и всяко повишаване на серумна трансаминаза надвишаващо 3 пъти горната граница на нормата (ULN) (вж. точка 4.4).
- по време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).
- при пациенти с тежка стехен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min/1,73 m² точка 5.2).
- при пациенти с миопатия (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- при пациенти, получаващи едновременно циклоспорин (вж. точка 4.5).
- при пациенти, получаващи едновременно комбинация софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

РОЗОР 40 mg/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори включват:
– умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min)
– хипотиреоидизъм
– лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
– предишна анамнеза за мускулна токсичност с друг HMG-CoA редуктазен инхибитор или фибрати
– злоупотреба с алкохол
– ситуации, при които може да се наблюдава повишаване на плазмените нива
– пациенти от азиатски произход
– едновременна употреба на фибрати. (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху скелетната мускулатура
Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза са съобщавани при пациенти, лекувани с розувастатин, при всички дози и по-специално при дози >20 mg. Както и при други HMG-CoA редуктазни инхибитори, честотата на съобщаване за рабдомиолиза, свързана с розувастатин при постмаркетингова употреба, е по-висока при доза от 40 mg.
В постмаркетинговия опит с езетимиб са съобщавани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Рабдомиолиза обаче е докладвана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко с добавянето на езетимиб към други средства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза.
Ако се подозира миопатия въз основа на мускулни симптоми или е потвърдена от ниво на креатинкиназата (CK) > 5 пъти над горната граница на нормата (ULN), езетимиб, всеки статин и всяко от тези лекарства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза, които пациентът приема едновременно, трябва незабавно да бъдат спрени. Всички пациенти, които започват лечение, трябва да бъдат информирани незабавно да докладват за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост (вж. точка 4.8).

Измерване на креатинкиназата
Креатинкиназата (CK) не трябва да се измерва след напрегнато физическо натоварване или при наличие на правдоподобна алтернативна причина за повишаване на CK, което може да затрудни интерпретирането на резултатите.
Ако нивата на CK са значително повишени при изходното ниво (>5x ULN), е необходимо да се проведе изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на CK >5x ULN, не трябва да се започва лечение.

Преди лечение
РОЗОР, както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори включват:
- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- персонална или семейна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- предишна анамнеза за мускулна токсичност с друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат
- злоупотребата с алкохол
- възраст >70 години
- случаи, в които може да се стигне до повишаване на плазмените нива (вж. точки 4.5 и 5.2)
- едновременна употреба на фибрати.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При такива пациенти трябва да се обмисли рискът от лечението във връзка с възможната полза и се препоръчва клинично наблюдение. Ако нивата на СК са значително повишени на изходно ниво (>5x ULN), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението
Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават незабавно за необясними мускулни болки, слабост или спазми, особено ако са свързани с неразположение или треска. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Лечението трябва да се прекрати, ако нивата на СК са значително повишени (>5x ULN) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори ако нивата на СК са <5x ULN). Рутинното мониториране на нивата на СК при асимптоматични пациенти не е оправдано.
Има много редки съобщения за имуно-медиирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечение със статини, включително розувастатин. ИМНМ клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които продължават независимо от прекъсването на лечението със статини.
В клиничните проучвания не е имало данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура при малък брой пациенти, лекувани с розувастатин и съпътстващо лечение. Въпреки това, при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата едновременно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови противогъбични средства, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици, се наблюдава увеличаване на честотата на миозит и миопатия. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се прилага едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това не се препоръчва комбинацията на РОЗОР и гемфиброзил. Ползата от понататъшни промени на липидните нива чрез комбинираното приложение на РОЗОР с фибрати трябва внимателно да се прецени спрямо потенциалните рискове от такива комбинации.
РОЗОР с доза 40 mg розувастатин е противопоказан при едновременна употреба с фибрат (вж. точки 4.3 и 4.5).

РОЗОР не трябва да се използва при пациенти с остри, тежки състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност, вторична вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма хирургична операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни нарушенияр или неконтролирани гърчове).

Ефекти върху черния дроб
При контролирани проучвания за едновременно приложение при пациенти, получаващи езетимиб със статин, са наблюдавани последователни повишения на трансаминазите (≥ 3 пъти горната граница на нормата [ULN]).
Препоръчва се да се направят функционални чернодробни изследвания преди и 3 месеца след началото на лечението с розувастатин. Розувастатин трябва да се преустанови или да се намали дозата, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата.
Честотата на съобщаване за сериозни чернодробни събития (състоящи се главно от повишени чернодробни трансаминази) при постмаркетингова употреба е по-висока при доза 40 mg.
При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да бъде лекувано преди започване на терапия с РОЗОР.

Поради неизвестните ефекти на повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност, при тях не се препоръчва РОЗОР (вж. точка 5.2).

Чернодробно заболяване и алкохол
РОЗОР трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират прекомерни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Ефекти върху бъбреците
Протеинурия, която е установена с тест-лентички и е предимно с тубуларен произход, е наблюдавана при пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-специално с 40 mg, като в повечето случаи е била временна или периодична. Не е доказано, че протеинурията прогнозира остро или прогресиращо бъбречно заболяване (вж. точка 4.8).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Честотата на съобщаване за сериозни бъбречни събития при постмаркетингова употреба е по-висока при доза 40 mg розувастатин. Трябва да се обмисли оценка на бъбречната функция по време на рутинното проследяване на пациенти, лекувани с доза 40 mg розувастатин.

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 РОЗОР 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 РОЗОР, лечението с РОЗОР не трябва никога да се подновява при този пациент.

Фузидова киселина
РОЗОР не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които приложението фузидова киселина се счита за съществено, лечението със статин трябва да се преустанови през цялото времетраене на лечението с фузидова киселина. Съобщава се за случаи на рабдомиолиза (включително с фатален изход) при пациенти, получаващи едновременно фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван незабавно да потърси медицинска помощ, ако има някакви симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.
Лечението със статин може да бъде започнато отново седем дни след последната доза фузидова киселина.
При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно приложение фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното приложение на РОЗОР и фузидова киселина трябва да се разглежда за всеки отделен случай и при стриктен медицински контрол.

Протеазни инхибитори
Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при лица, които получават розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обсъди както полза от понижаване на липидите чрез употребата на РОЗОР при пациенти с ХИВ, приемащи протеазни инхибитори, така и възможността за повишени плазмени концентрации на розувастатин, при започване на лечение и при титруване на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременната употреба с определени протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата не бъде коригирана (вж. точки 4.2 и 4.5).

Фибрати
Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен с фибрати, не са установени.
Ако се подозира холелитиаза при пациент, приемащ РОЗОР и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се прекрати (вж. точки 4.5 и 4.8).
РОЗОР с доза 40 mg розувастатин е противопоказан при едновременна употреба с фибрат (вж. точки 4.3 и 4.5).

Антикоагуланти
Ако РОЗОР е добавен към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, Интернационалното нормализирано съотношение (INR) трябва да се проследява подходящо (вж. точка 4.5).

Циклоспорин
Вижте точки 4.3 и 4.5.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Раса
Фармакокинетичните проучвания на розувастатин показват повишаване на експозицията при лица от азиатски произход в сравнение с бялата раса (виж 4.2 и 5.2).

Интерстициална белодробна болест
Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест са съобщени при някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Представените характеристики могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако се подозира, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да се преустанови.

Захарен диабет
Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагане на редовна грижа при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от понижаването на съдовия риск със статини и поради това не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статин. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса >30 kg/m^2, повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично съгласно националните ръководства.
В проучването JUPITER съобщаваната обща честота на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, главно при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l.

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

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на розувастатин/езетимиб при деца на възраст под 18 години все още не е установена, затова употребата му не се препоръчва в тази възрастова група.

Помощно вещество
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания
Циклоспорин
При едновременно лечение с розувастатин и циклоспорин, стойностите на площта под кривата (AUC) на розувастатин са средно 7 пъти по-високи от наблюдаваните при здрави доброволци (вж. Таблица 1).
Едновременното приложение не повлиява плазмените концентрации на циклоспорин.
Едновременното приложение на РОЗОР с циклоспорин е противопоказано (вж. точка 4.3).
В едно проучване на осем пациенти с бъбречна трансплантация с креатининов клирънс >50 ml/min върху с постоянна доза циклоспорин, еднократна доза от 10 mg езетимиб води до 3,4-кратно (от 2,3 до 7,9 пъти) увеличаване на средната AUC на общия езетимиб в сравнение със стойностите при контролната група от здрави индивиди, получаваща само езетимиб при друго проучване (n = 17). В друго проучване, пациент с бъбречна трансплантация и тежка степен на бъбречно увреждане, който получава циклоспорин и множество други лекарства, демонстрира 12-кратно по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение с контролната група, получаваща само езетимиб. При едно кръстосано проучване с два периода при дванадесет здрави доброволци, дневното приложение на езетимиб 20 mg в продължение на 8 дни с единична доза 100 mg циклоспорин на 7-ия ден, води до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (в границите от 10% до 51 % увеличение) в сравнение с единична доза 100 mg циклоспорин самостоятелно. Не е

провеждано контролирано проучване за ефекта от едновременно прилагания езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация.

Фибрати
Дозата 40 mg розувастатин е противопоказана при едновременна употреба с фибрат (вж. точки 4.3 и 4.4).

Комбинации, които не се препоръчват
Протеазни инхибитори
Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременната употреба на протеазен инхибитор може силно да увеличи експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци е свързано с приблизително трикратно и седемкратно увеличение съответно в AUC и на C_{max} на розувастатин. Едновременната употреба на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се има предвид след внимателно обмисляне на корекция на дозата на розувастатин въз основа на очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1). Комбинацията не е подходяща за първоначална терапия.
Започване на лечение или корекция на дозата, ако е необходимо, трябва да се прави само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към фиксирана дозова комбинация с подходяща концентрация.

Инхибитори на транспортерните протеини
Розувастатин е субстрат за определени транспортерни протеини, включително чернодробно захващащия транспортер OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на РОЗОР с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортерни протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Гемфиброзил и други продукти, понижаващи липидите
Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил води до двукратно увеличаване на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил умерено повишава общата концентрация на езетимиб (приблизително 1,5 и 1,7 пъти, съответно).
Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействия не се очаква значимо фармакокинетично взаимодействие между розувастатин и фенофибрат, но може да настъпи фармакодинамично взаимодействие.
Гемфиброзил, фенофибрат и други фибрати, както и липидопонижаващи дози (> или равни на 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) повишават риска от миопатия, когато се прилагат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно защото могат да предизвикат миопатия, когато се прилагат самостоятелно.
РОЗОР с доза 40 mg розувастатин е противопоказан при едновременна употреба с фибрат (вж. точки 4.3 и 4.4). Тези пациенти също трябва да започнат с доза от 5 mg.
При пациенти, приемащи фенофибрат и езетимиб, лекарите трябва да са наясно за възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8). При съмнения за холелитиаза при пациент, който приема езетимиб и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да бъде преустановена (вж. точка 4.8). Едновременното приложение на езетимиб с други фибрати не е проучено. Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което води до холелитиаза. При проучвания при животни езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Фузидова киселина
Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременно системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен или и двата) все още не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително случаи с фатален изход) при пациенти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

получаващи тази комбинация. Ако системното лечение с фузидова киселина е необходимо, лечението с розувастатин трябва да се преустанови през цялото време на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Други взаимодействия

Антиацид

Едновременното прилагане на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до понижаване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект отслабва, когато антиацид се приема 2 часа след розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е проучено.

Едновременното приложение на антиацид е понижило скоростта на абсорбция на езетимиб, но не е оказало ефект върху бионаличността на езетимиб. Това понижение на скоростта на абсорбция не се счита за клинично значимо.

Еритромицин

Едновременното приложение на розувастатин и еритромицин води до 20% понижение на AUC0-t и 30% понижение на C_{max} на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения червен мотилитет, причинен от еритромицин.

Цитохром P450 ензими:

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

В предклинични проучвания е установено, че езетимиб не води до индукция на метаболизиращите ензими от групата на цитохром P450. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохроми P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4, или N-ацетилтрансфераза.

Антагонисти на витамин К

Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започване на лечение или титриране за повишаване на дозата на розувастатин при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант), може да доведе до повишаване на Интернационалното нормализирано съотношение (INR). Преустановяване на лечението или титриране за понижаване на дозата на розувастатин може да доведе до понижаване на INR. В такива случаи е желателно подходящо проследяване на INR.

В проучване на дванадесет здрави възрастни мъже едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) няма ефект върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време. Има обаче съобщения от периода след пускане на пазара за повишаване на Интернационалното нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако РОЗОР се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Перорални контрацептиви/хормонзаместителна терапия (ХЗТ:

Едновременната употреба на розувастатин и перорален контрацептив е довело до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се имат предвид когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма налични фармакокинетични данни за пациенти, приемащи едновременно розувастатин и ХЗТ, поради което подобен ефект не може да се изключи. Въпреки това, комбинацията е била широко използвана при жени в клинични проучвания и е била добре понасяна.

В клиничните проучвания за взаимодействия езетимиб няма ефект върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Колестирамин
Едновременното приложение на колестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) приблизително с 55%. Частичното понижаване на липопротеин холестерола с ниска плътност (LDL-C), дължащо се на добавянето на езетимиб към колестирамин, може да бъде намалено от това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Статини
Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на езетимиб с аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или розувастатин.

Тикагрелор
Тикагрелор може да повлияе на бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишаване на нивото на CPK и рабдомиолиза.

Други лекарствени продукти
Въз основа на данни от специфични проучвания за взаимодействия не се очаква клинично значимо взаимодействие между розувастатин и дигоксин.
В клиничните проучвания за взаимодействие, езетимиб не е повлиял фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, глипизид, толбутамид или мидазолам по време на едновременно приложение. Циметидин, прилаган едновременно с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

Взаимодействия, изискващи корекция на дозата на розувастатин (вж. също Таблица по-долу)
Когато е необходимо едновременно приложение на розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите трябва да се коригират. Започнете с доза от 5 mg розувастатин веднъж дневно, ако очакваното повишаване на експозицията (AUC) е приблизително 2 пъти или повече. Максималната дневна доза трябва да се коригира, така че очакваната експозиция на розувастатин да няма вероятност да надвиши дневна доза розувастатин от 40 mg, приемана без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза от 20 mg розувастатин и гемфиброзил (1,9-кратно увеличение); доза от 10 mg розувастатин с комбинация с атазанавир/ритонавир (3,1-кратно увеличение).

Таблица 1: Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC, в низходящ ред) от публикувани клинични проучвания

2-кратно или повече от 2-кратно увеличение на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна на AUC* розувастатин**
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg, еднократна доза	7,4-кратно ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1-кратно ↑
Даролутамид 600 mg два пъти дневно, 5 дни	5 mg, еднократна доза	5,2-кратно ↑
Регорафениб 160 mg веднъж дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	3,8- кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1- кратно ↑
Роксадустат 200 mg през ден	10 mg еднократна доза	2,9-кратно ↑
Симепревир 150 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	2,8- кратно ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	2,7- кратно ↑

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно/ дасабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	2,6- кратно ↑
Момелотиниб, 200 mg, веднъж дневно, 6 дни	10 mg, еднократна доза	2,7-кратно ↑
Ticagrelor, 90 mg BID, 2 days	10 mg, еднократна доза	2,6-кратно ↑
Терифлуномид, лефлуномед	Няма наличен дозов режим	2,5-кратно ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	2,3- кратно ↑
Глекапревир 400 mg/ пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2- кратно ↑
Капматиниб 400 mg два пъти дневно	10 mgеднократна доза	2,1-кратно ↑
Лопинарвир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1-fold ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg за 24 часа	20 mg, еднократна доза	2- кратно ↑
Фостаматниб 100 mg два пъти дневно	20 mg, еднократна доза	2-кратно ↑
Тафамидис 61 mg два пъти дневно на ден 1 & 2, последвано от веднъж дневно на ден от 3 до 9	10 mg, еднократна доза	2-кратно ↑
По-малко от 2-кратно увеличение на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна на AUC* розувастатин**
Фебуксостат 120mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	1,9-кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9- кратно ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,6- кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5- кратно ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4- кратно ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Не е наличен	1,4- кратно ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,4- кратно ↑**
Намаление на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна на AUC* розувастатин**
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20% ↓
Байкалин 50 mg три пъти дневно, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47% ↓

* Данните, представени като х-кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременното приложение и самостоятелното приложение на розувататин. Данните, представени като % промяна, представляват процентна разлика спрямо самостоятелното приложение на розувастатин.
Увеличението е означено като "↑", намаляването като "↓".
** Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дози розувастатин, като таблицата показва най-значимото съотношение

Следните лекарствени продукти/комбинации не са оказали клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение:
Алеглитазар 0,3 mg 7 дни дозиране; фенофибрат 67 mg 7 дни дозиране три пъти дневно; флуконазол 200 mg 11 дни дозиране един път дневно; фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg 8 дни дозиране два пъти дневно; кетоконазол 200 mg 7 дни дозиране два пъти дневно; рифампин 450 mg 7 дни дозиране един път дневно; силимарин 140 mg 5 дни дозиране три пъти дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Педиатрична популация
Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

РОЗОР е противопоказан при бременност и кърмене.
Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки.

Бременност
Розувастатин
Тъй като холестеролът и другите продукти на биосинтеза на холестерола са от съществено значение за развитието на фетуса, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата надделява над ползата от лечението по време на бременност. Проучванията при животни предоставят ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентката забременее по време на употребата на РОЗОР, лечението трябва незабавно да се преустанови.

Езетимиб
Няма налични клинични данни за употребата на езетимиб по време на бременност.
Проучванията при животни относно употребата на езетимиб като монотерапия не показват данни за директни или индиректни вредни ефекти върху бременността, ембрионалното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене
Розувастатин
Ограничени данни от публикувани съобщения показват, че розувастатин се открива в кърмата. 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 (вж. точка 4.3).

Езетимиб
Изследванията върху плъхове показват, че езетимиб се отделя в кърмата. Не е известно дали езетимиб се секретира в човешката кърма.

Фертилитет
Няма налични данни от клинични проучвания за ефектите на езетимиб върху фертилитета при хора. Езетимиб не повлиява фертилитета на мъжки или женски плъхове, розувастатин във високи дози е показал тестикуларна токсичност при маймуни и кучета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

РОЗОР не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за определяне на ефекта на розувастатин и/или езетимиб върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, когато шофирате или работите с машини, трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи световъртеж.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профила на безопасност
Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при употребата на розувастатин, обикновено са леки и преходни. При контролирани клинични изпитвания по-малко от 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, са прекъснали лечението поради нежелани реакции.

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици, езетимиб 10 mg дневно е прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти или със статин при 11 308 пациенти, или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите реакции обикновено са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите реакции е сходна при езетимиб и плацебо. Също така, честотата на случаите на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е сравнима между езетимиб и плацебо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Според наличните данни 1 200 пациенти са приемали комбинация розувастатин и езетимиб при клинични проучвания. Както се съобщава в публикуваната литература, най-често срещаните нежелани реакции, свързани с комбинираното лечение с розувастатин/езетимиб при пациенти с хиперхолестеролемия, са повишени нива на чернодробните трансаминази, стомашно-чревни проблеми и мускулни болки. Това са известни нежелани ефекти на активните вещества. Въпреки това, не могат да бъдат изключени фармакодинамични взаимодействия по отношение на нежеланите реакции между розувастатин и езетимиб (вж. точка 5.2).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се класифицира по следния начин: чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно-органен клас по MedDRA	**Чести**	**Нечести**	**Редки**	**Много редки**	**С неизвестна честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоцитопения[2]		тромбоцитопения[5]
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток[2]		Свръхчевствителност (включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангионевротичен оток)[5]
Нарушения на ендокринната система	захарен диабит[1,2]				
Нарушения на метаболизма и храненето		намален апетит[3]			
Психични нарушения					депресия[5]
Нарушения на нервната система	главоболие[4], замаяност	парестезия[4]		полиневропатия[2], загуба на памет[2]	периферна невропатия[2], нарушения на съня (включително инсомния и кошмари)[2] замаяност[5]; парестезия[5], миастения гравис[2]
Нарушения на очите					Очна миастения[2]
Съдови нарушения		горещи вълни[3]; хипертония[3]			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица[3]			кашлица[2], диспнея[2,5]
Стомашно-чревни нарушения	констипация[2], гадене[2], коремна болка[2,3] диария[3], флатуленция[3]	диспепсия[3]; гастроезофагиална рефлуксна болест[3]; гадене[3] сухота в устата[4]; гастрит	панкреатит[2]		диария панкреатит констипация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Хепатобилиарни нарушения			повишени чернодробни трансаминази[2]	жълтеница[2], хепатит[2]	хепатит[5], холелитиаза[5], холецистит[5]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус[2,4], обрив[2,4], уртикария[2,4]			синдром на Стивънс-Джонсън[2], еритема мултиформе[5], лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия[2,4]	артралгия[3]; мускулни спазми[3]; болка във врата[3]; болка в гърба[4]; мускулна слабост[4]; болка в крайниците[4]	миопатия (включително миозит)[2], рабдомиолиза[2], лупусоподобен синдром, руптура на мускул	артралгия[2]	имуномедиира на некротизираща миопатия[2], увреждания на сухожилията, понякога усложнени от руптура[2], артралгия[5], миалгия[5]; миопатия/ рабдомиолиза[5] (вж. точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				хематурия[2]	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				гинекомастия[2]	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения[2], умора[3]	болка в гърдите[3], болка[3], астения[4]; периферен оток[4]			едем[2], астения[5]
Изследвания	повишаване на ALT и/или AST[4]	повишаване на ALT и/или AST[3]; повишаване на креатинфосфокиназата (CPK) с кръвта[3]; повишаване на гама-глутамилтрансферазата[3]; анормални изследвания на чернодробната функция[3]			

[1] Честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно ≥ 5,6 mmol/l, индекс на телесната маса >30 kg/m^2, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония) – за розувастатин.
[2] Профилът на нежеланите реакции на розувастатин е въз основа на данните от клинични проучвания и богатия постмаркетингов опит.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

[3] Монотерапия с езетимиб. Нежеланите реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с езетимиб (N = 2 396), като честотата е по-висока в сравнение с плацебо (N = 1 159).
[4] Езетимиб, приложен заедно със статин. Нежеланите реакции са наблюдавани при пациенти, при които езетимиб е прилаган едновременно със статин (N = 11 308), като честотата е по-висока в сравнение със самостоятелно приложен статин (N = 9 361).
[5] Допълнителни нежелани реакции на езетимиб, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Тъй като тези нежелани реакции са били идентифицирани от спонтанни съобщения, тяхната честота не е известна и не може да бъде направена оценка.

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

Ефекти върху бъбреците
При пациенти, лекувани с розувастатин, е била наблюдавана протеинурия, която е установена с тест-лентички и е предимно с тубулен произход. В определени моменти от лечението при <1% от пациентите, лекувани с 10 и 20 mg, и приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеини в урината от отрицателен резултат или следи до ++ или повече. При дозата от 20 mg е наблюдавано леко увеличение от отрицателен резултат или следи до +. В повечето случаи протеинурията намалява или отзвучава спонтанно при продължаване на терапията. От прегледа на данните от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит до сега не е установена причинно-следствена връзка между протеинурията и острата или прогресираща бъбречна болест.
Хематурия е наблюдавана при пациенти, лекувани с розувастатин, и данните от клинични проучвания показват, че честотата е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура
Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза с и без остра бъбречна недостатъчност са докладвани при пациенти, лекувани с розувастатин, при всички дози и по-специално при дози >20 mg.

Свързано с дозата повишаване на нивата на креатинкиназа (CK) е наблюдавано при пациенти, приемащи розувастатин, като по-голямата част от случаите са били леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на CK са повишени (>5x ULN), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб
Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, свързано с дозата повишаване на трансаминазите е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин, като по-голямата част от случаите са били леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани реакции са били съобщавани при някои статини:
• сексуална дисфункция
• извънредни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)

Честотата на докладване за рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (състоящи се предимно от повишени чернодробни трансаминази) са по-високи при дозата от 40 mg розувастатин.

Лабораторни показатели
В контролирани клинични проучвания на монотерапия честотата на клинично значимо повишение на серумните трансаминази (ALT и/или AST ≥ 3x ULN, последователно) е била сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). При проучвания за едновременно приложение, честотата е била 1,3% при пациентите, лекувани с езетимиб, прилаган едновременно със статин, и 0,4% при пациентите, лекувани само със статин. Тези повишения обикновено са били асимптоматични, не са били свързани с холестаза и са се върнали към изходното ниво след преустановяване на лечението или при продължаване на лечението (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания се съобщава креатинфосфокиназа (CPK) >10x ULN при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, лекувани само с езетимиб спрямо 1 от 786 (0,1%) пациенти, приемащи плацебо, и при 1 от 917 (0,1%) пациенти, лекувани едновременно с езетимиб и статин спрямо 4 от 929 (0,4%) пациенти, приемащи само статин. Не е имало увеличаване от миопатия или рабдомиолиза, свързани с езетимиб в сравнение със съответното контролно рамо (плацебо или статин самостоятелно) (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на комбинацията розувастатин/езетимиб при деца на възраст под 18 години все още не е установена (вж. точка 5.1).

Розувастатин
Повишаване на креатинкиназата >10 x ULN и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често при 52-седмично клинично проучване на деца и юноши в сравнение с възрастни. В други отношения профилът на безопасност на розувастатин е подобен при деца и юноши в сравнение с възрастните.

Езетимиб
Педиатрични (на възраст от 6 до 17 години) пациенти
В проучване, включващо педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 10 години) с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия (n = 138), се наблюдава повишаване на ALT и/или AST (≥ 3x ULN, последователно) при 1,1% (1 пациент) от пациентите, приемащи езетимиб, в сравнение с 0% в групата на плацебо. Не е имало повишаване на CPK (≥ 10x ULN). Не са съобщавани случаи на миопатия.

В едно отделно проучване, включващо юноши (на възраст от 10 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n = 248), се наблюдава повишаване на ALT и/или AST (≥3x ULN, последователно) при 3% (4 пациента) от пациентите, приемащи с езетимиб/симвастатин в сравнение с 2% (2 пациента) в групата на монотерапия със симвастатин; тези стойности са били съответно 2% (2 пациенти) и 0% за повишаване на CPK (≥10x ULN). Не са съобщени случаи на миопатия. Тези проучвания не са подходящи за сравняване на редките нежелани лекарствени реакции.

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 националната система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на предозиране трябва да се предприемат симптоматични и поддържащи мерки.

Езетимиб
В клинични проучвания, приемането на езетимиб 50 mg/дневно при 15 здрави доброволци в продължение на 14 дни или 40 mg/дневно при 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия в продължение на 56 дни, като цяло е добре поносимо. При животни не е наблюдавана токсичност след перорални дози от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета. Съобщени са няколко случая на предозиране с езетимиб: повечето не са били свързани с нежелани реакции. Съобщаваните нежелани реакции не са били сериозни.

Розувастатин
В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Функцията на черния дроб и нивата на СК трябва да бъдат наблюдавани. Малко вероятно е хемодиализа да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: средства, понижаващи серумните липиди; инхибитори на HMG CoA редуктаза в комбинация с други средства, понижаващи серумните липиди
АТС код: C10BA06

Розувастатин

Механизъм на действие
Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ограничаващ скоростта ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А до мевалонат, прекурсор на холестерола. Първичното място на действие на розувастатин е черният дроб, който е целевият орган за понижаване на холестерола.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва захващането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробния синтез на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частиците.

Фармакодинамични ефекти
Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също така понижава ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и повишава ApoA-I (вж. Таблица 2). Розувастатин също понижава съотношенията LDL-C/HDL-C, общия C/HDL-C, неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Таблица 2: Отговор към дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригирана средна процентна промяна спрямо изходната стойност)

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

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

Езетимиб

Механизам на действие
Езетимиб принадлежи към нов клас на понижаващи липидите съединения, които селективно инхибират чревната абсорбция на холестерол и свързаните с него растителни стероли. Езетимиб е перорално активен и има механизъм на действие, който се различава от другите класове съединения, понижаващи холестерола (например статини, секвестранти на жлъчни киселини [смоли], производни на фибриновата киселина и растителни станоли). Молекулната цел на езетимиб е стерол транспортера Niemann-Pick C1-подобен 1 (NPC1L1), който е отговорен за обратното поемане в тънките черва на холестерол и фитостероли.

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, като по този начин намалява транспортирането на холестерол от тънките черва към черния дроб; статините понижават синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези отделни механизми осигуряват допълнително понижаване на холестерола. В двуседмично клинично проучване при 18 пациенти с хиперхолестеролемия езетимиб инхибира чревната абсорбцията на холестерол до 54% в сравнение с плацебо.

Фармакодинамични ефекти
Проведени е поредица от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [^{14}C] - холестерол без да повлиява абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерон, етинил естрадиол или мастноразтворимите витамини A и D.

Епидемиологични проучвания са установили, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират правопропорционално от нивата на общия-C и LDL-C и обратнопропорционално от нивата на HDL-C. Прилагането на езетимиб със статин е ефективно за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ACS събитие.

Едновременното приложение на розувастатин-езетимиб

Клинична ефикасност
В 6-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово клинично проучване е оценена безопасността и ефикасността на добавяне на езетимиб (10 mg) към стабилна терапия с розувастатин спрямо титриране за повишаване на дозата на розувастатин от 5 до 10 mg или от 10 до 20 mg (n = 440). Обощените данни показват, че езетимиб, добавен към стабилно лечение с розувастатин 5 mg или 10 mg, понижава LDL холестерола с 21%. Обратно, удвояване на дозата розувастатин от 10 mg до 20 mg понижава LDL холестерола с 5,7% (15,2% разлика между групите, p <0,001). Отделно, езетимиб плюс 5 mg розувастатин намалява LDL-холестерола, повече отколкото 10 mg розувастатин (12,3% разлика, p <0,001) и езетимиб плюс 10 mg розувастатин понижава LDL холестерола повече, отколкото 20 mg розувастатин (17,5% разлика, p <0,001).

6-седмично, рандомизирано проучване е било предназначено да изследва ефикасността и безопасността на 40 mg розувастатин самостоятелно или в комбинация с езетимиб 10 mg при пациенти с висок риск от коронарна болест на сърцето (n = 469). Значително повече пациенти, които се приемали розувастатин/езетимиб, в сравнение с тези, приемали само розувастатин, са достигнали целите си LDL хорестерол според АТФ III (<100 mg/dl, 94,0% спрямо 79,1%, p<0,001). Розувастатин 40 mg е бил ефективен за подобряването на атерогенния липиден профил при тази високорискова популация.

Рандомизирано, отворено, 12-седмично проучване проучва нивата на понижаване на LDL във всяка лекувана група (10 mg розувастатин плюс 10 mg езетимиб, 20 mg розувастатин /10 mg езетимиб, симвастатин 40/10 mg езетимиб, симвастатин 80/10 mg езетимиб). Понижаването от изходните стойности с комбинациите с ниска доза розувастатин е било 59,7%, значително по-високо в сравнение с комбинациите с ниска доза симвастатин, 55,2% (p <0,05). Лечението с комбинацията с висока доза розувастатин е понижило LDL холестерола с 63,5% в сравнение с понижение от 57,4% при комбинацията на висока доза симвастатин (p <0,001).

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултатите от проучванията с РОЗОР във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинирано лечение с розувастатин и езетимиб

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2-кратно повишаване на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия. Не могат да се изключат фармакодинамични взаимодействия между розувастатин и езетимиб по отношение на нежеланите реакции.

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

Разпределение: Розувастатин се поема екстензивно от черния дроб, който е основното място за синтезиране на холестерол и LDL-C клирънса. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Розувастатин се свързва приблизително 90% с плазмените протеини, главно с албумин.

Биотрансформация: Метаболизмът на розувастатин е ограничен (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма, използващи човешки хепатоцити, показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450-обусловеният метаболизъм. CYP2C9 е основният изоензим, който участва, а участието на 2C19, 3A4 и 2D6 е в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са N-десметил и лактонови метаболити. N-десметиловият метаболит е приблизително 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактонната форма се счита за клинично неактивна. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

Елиминиране: Приблизително 90% от дозата на розувастатин се екскретира непроменена във фекалиите (състои се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира в урината. Приблизително 5% се екскретират непроменени в урината. Плазменият елиминационен полуживот е приблизително 19 часа. Елиминационният полуживот не се удължава при по-високи дози. Геометрично средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7%).
Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранния транспортер OATP-C. Този транспортер е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Линейност: Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на дозата. Няма промени във фармакокинетичните параметри след многократни дневни дози.

Специални популации
Възраст и пол: Възрастта и полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Експозицията при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия изглежда е сходна или по-ниска от тази при възрастни пациенти с дислипидемия (виж "Педиатрична популация" по-долу).

Раса: Фармакокинетичните проучвания показват приблизително 2-кратно увеличение на средната AUC и C_{max} при индивиди от азиатски произход (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци) в сравнение с европеидната раса; индийците с азиатски произход показват приблизително 1,3 пъти увеличение на средната AUC и C_{max}.
При популационен фармакокинетичен анализ не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката при групите от бялата и черната раса.

Бъбречно увреждане: В проучване при лица с различна степен на бъбречно увреждане, леко до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на N-десметиловия метаболит. Лицата с тежко увреждане (CrCl <30 ml/min) са имали 3-кратно увеличение на плазмената концентрация и 9-кратно увеличение на концентрацията на N-десметиловия метаболит в сравнение със здрави доброволци. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти, подложени на хемодиализа, са с 50% по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Чернодробно увреждане: В проучване при индивиди с различна степен на чернодробно увреждане не са получени доказателства за повишена експозиция на розувастатин при лица с оценка по скалата на Child-Pugh 7 или по-ниска. Въпреки това, двама участника с резултати 8 и 9 по скалата на Child-Pugh са показали повишена системна експозиция най-малко 2 пъти в сравнение с лица с по-ниски резултати по скалата на Child-Pugh.
Няма опит при лица с резултати над 9 по скалата на Child-Pugh.

Генетичен полиморфизъм: Диспозицията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин, включва транспортерните протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетичен полиморфизъм на SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) съществува риск от повишена експозиция на розувастатин. Индивидуален полиморфизъм на SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA е свързан с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотиповете SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Това специфично генотипизиране не е установено в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат такива видове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза РОЗОР.

Педиатрична популация: Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (даван като таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10-17 или 6-17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатрични пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни пациенти. Експозицията на розувастатин е била предвидима по отношение на дозата и времето за период от 2 години.

Езетимиб
Абсорбция: След перорално приложение езетимиб бързо се абсорбира и екстензивно се конюгира до фармакологично активния фенолен глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е практически неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране. Едновременното приемане на храна (храни с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма ефект върху пероралната бионаличност на езетимиб. Езетимиб може да се прилага с или без храна.

Разпределение: Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно с 99,7% и 88 до 92% с човешките плазмени протеини.

Биотрансформация: Езетимиб се метаболизира главно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (фаза II реакция) с последваща екскреция с жлъчката. Минимален оксидативен метаболизъм (фаза I реакция) е наблюдаван при всички изледвани видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните установени в плазмата производни на лекарството, които представляват съответно приблизително 10 до 20% и 80 до 90% от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с доказателства за значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране: След перорално приложение на ^{14}C-езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб представлява приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност е била възстановена съответно във фекалиите и урината в продължение на 10-дневен период на събиране. След 48 часа няма откриваеми нива на радиоактивност в плазмата.

Специални популации
Възраст и пол: Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥65 години) в сравнение с тези при млади пациенти (18-45 години). Понижението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними при пациентите старческа възраст и млади пациенти, лекувани с езетимиб. Поради това не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Плазмените концентрации на общия езетимиб са леко по-високи (приблизително 20%) при жените, отколкото при мъжете. Профилът

на LDL-C и профилът на безопасност са сравними при мъже и жени, лекувани с езетимиб. Поради това, не е необходимо коригиране на дозата въз основа на пола.

Бъбречно увреждане: След еднократна доза от 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване (n = 8, среден CrCl ≤ 30 ml/min / 1,73 m^2), средната AUC на общия езетимиб се е увеличила приблизително с 1,5 пъти в сравнение със здрави индивиди (n = 9). Този резултат не се счита за клинично значим. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.
Един допълнителен пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация и приемащ множество лекарства, включително циклоспорин) е имал 12-кратно увеличение на експозицията на езетимиб.

Чернодробно увреждане: След еднократна доза от 10 mg езетимиб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (резултат 5 или 6 по по скалата на Child Pugh), средната AUC на общия езетимиб се е увеличила приблизително с 1,7 пъти в сравнение със здрави индивиди. При 14-дневно проучване с многократни дози (10 mg дневно) при пациенти с умеренастепен на чернодробно увреждане (оценка 7 до 9 по скалата на Child Pugh) средната AUC на общия езетимиб се е увеличила приблизително 4 пъти в Ден 1 и Ден 14 в сравнение със здрави доброволци. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Поради неизвестните ефекти на повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (>9 по скалата на Child Pugh), РОЗОР не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация: Фармакокинетиката на езетимиб е сходна при децата ≥6 години и възрастни. Няма фармакокинетични данни за педиатричната популация на възраст <6 години. Клиничният опит при деца и юноши включва пациенти с HoFH, HeFH или ситостеролемия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания с едновременно прилагане на езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти са били тези, които обикновено се свързват със статини. Някои от токсичните ефекти са били по-изразени от наблюдаваните по време на лечението само със статини. Това се дължи на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия при едновременното приложение. Такива взаимодействия не са наблюдавани в клиничните проучвания. Миопатия при плъхове при плъхове е настъпвала само след излагане на дози, които са били няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти нивото на AUC за статините и 500 до 2 000 пъти стойността на AUC за активните метаболити).
В поредица от *in vivo* и *in vitro* идследвания на езетимиб, прилаган самостоятелно или едновременно със статини, не е показал генотоксичен потенциал. Дългосрочните изследвания за канцерогенност на езетимиб са били отрицателни.
Едновременното приложение на езетимиб и статини не е било тератогенно при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой скелетни деформации (сливане на гръдни и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени).

Розувастатин: Предклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични изпитвания за ефекти върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, са както следва: при проучвания за токсичност при многократно приложение са наблюдавани хистопатологични чернодробни промени, вероятно дължащи се на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-малка степен с ефекти на жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение, при маймуни и кучета е наблюдавана тестикуларна токсичност при по-високи дози. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намаления размер, теглото

преживяемост на малките, се наблюдава при дози, токсични за майката, при които системната експозиция е била няколко пъти над терапевтичната експозиция.

Езетимиб: Проучванията при животни относно хронична токсичност на езетимиб не са установили целеви органи за токсични ефекти. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб (≥ 0,03 mg/kg/дневно), концентрацията на холестерол в жлъчния мехер се е увеличила от 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, при едногодишно проучване при кучета, на които са давани дози до 300 mg/kg/дневно, не е била наблюдавана повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни за хората не е известно. Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.
Езетимиб не е повлиял фертилноста на мъжки и женски плъхове, нито е бил установен тератогенен ефект при плъхове или зайци, нито е повлиял пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, на които са прилагани многократни дози от 1 000 mg/kg/дневно. Едновременното приложение на езетимиб с ловастатин е довело до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Розувастатин - ядро
Прежелатинизирано царевично нишесте
Микрокристална целулоза (E460)
Меглумин
Калциев хидрогенфосфат дихидрат (E341)
Кросповидон (E1202)
Безводен колоиден силициев диоксид (E551)
Натриев стеарилфумарат

Езетимиб - ядро
Манитол (E421)
Бутилхидроксианизол (E320)
Натриев лаурилсулфат (E487)
Кроскармелоза натрий (E468)
Повидон (K-30) (E1201)
Червен железен оксид (E172)
Магнезиев стеарат (E470 b)
Натриев стеарилфумарат

Обвивка на таблетката
Хипромезола (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца за РОЗОР 40 mg/10 mg филмирани таблетки.

3 години за РОЗОР 10 mg/10 mg и 20 mg/10 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

РОЗОР 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg и 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Блистери OPA/Al/PVC-алуминиево фолио

Опаковки, съдържащи 10, 30, 60, 90 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

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN, Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РОЗОР 10 mg/10 mg филмирани таблетки - 20180338
РОЗОР 20 mg/10 mg филмирани таблетки - 20180339
РОЗОР 40 mg/10 mg филмирани таблетки - 20250329

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

<u>РОЗОР 10 mg/10 mg и 20 mg/10 mg филмирани таблетки</u>
Дата на първо разрешаване: 7 декември 2018 г.
Дата на последно подновяване: 31 октомври 2022 г.

<u>РОЗОР 40 mg/10 mg филмирани таблетки</u>
Дата на първо разрешаване: 06 ноември 2025 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •