

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Розуванор 5 mg филмирани таблетки  
Розуванор 10 mg филмирани таблетки  
Розуванор 20 mg филмирани таблетки  
Розуванор 40 mg филмирани таблетки

Rosuvanor 5 mg film-coated tablets  
Rosuvanor 10 mg film-coated tablets  
Rosuvanor 20 mg film-coated tablets  
Rosuvanor 40 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Розуванор 5 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций).  
Розуванор 10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций).  
Розуванор 20 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций).  
Розуванор 40 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций).

### Помощни вещества:

Розуванор 5 mg филмирани таблетки: Лактоза монохидрат (54,97 mg/таблетка) и сънсет жълто FCF (0,022 mg/таблетка).  
Розуванор 10 mg филмирани таблетки: Лактоза монохидрат (52,36 mg/таблетка) и кармозин (алуминиев лак 0,005 mg/таблетка).  
Розуванор 20 mg филмирани таблетки: Лактоза монохидрат (104,72 mg/таблетка) и кармозин (алуминиев лак 0,009 mg/таблетка).  
Розуванор 40 mg филмирани таблетки: Лактоза монохидрат (94,30 mg/таблетка) и кармозин (алуминиев лак 0,009 mg/таблетка).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розуванор 5 mg: оранжеви, кръгли, стандартни двойно изпъкнали филмирани таблетки с надпис "N" от едната страна и "5" от другата страна на таблетката.  
Розуванор 10 mg: светлорозови до розови, кръгли, стандартни двойно изпъкнали филмирани таблетки с надпис "N" от едната страна и "10" от другата страна на таблетката.  
Розуванор 20 mg: светлорозови до розови, кръгли, стандартни двойно изпъкнали филмирани таблетки с надпис "N" от едната страна и "20" от другата страна на таблетката.  
Розуванор 40 mg: светлорозови до розови, с овална форма филмирани таблетки с надпис "N" от едната страна и "40" от другата страна на таблетката.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

- Първична хиперхолестеролемия (тип IIa) или смесена дислипидемия (тип IIb), като допълнение към диетата когато ефектът от диетата и друго нефармакологично лечение (напр. физически упражнения, намаляване на теллото) е бил недостатъчен.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100481/279/210/251
Разрешение № П - 10302, 20. 07 2010
Одобрение № П - 9373-У1/19.07.2010

- Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към диетата и други липидопонижаващи методи (напр. LDL-афереза) или ако подобни методи за лечение не са подходящи.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

### Деца и юноши (<18 годишна възраст)

Не се препоръчва употребата на розувастатин при деца и юноши под 18 годишна възраст поради липсата на данни за безопасност и ефикасност. Опитът при деца е ограничен поради малкия брой деца (на възраст 8 години и по-големи) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

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

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

### Бъбречно увреждане

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

### Чернодробно увреждане

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

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

### Раса

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

### Дозироване при пациенти предразположени към развитие на миопатия

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

#### 4.3 Противопоказания

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

Освен това розувастатин е противопоказан:

- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително необясними персистиращи повишени нива на серумните трансминази, както и повече от 3-кратно повишение над горната граница на нормата (ГГН) на която и да е серумна трансминаза.
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min)
- при пациенти с миопатия
- при пациенти, които получават придружаваща терапия с циклоспорин
- по време на бременност и кърмене, както и при жени с детороден потенциал, които не използват ефективни контрацептивни мерки.

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

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

(вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Бъбречни ефекти

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

##### Ефекти върху скелетната мускулатура

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

##### Измерване на креатин киназата

Креатинин киназата (КК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друг причинител на увеличение на КК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивото на КК е значително повишено при изходно ниво (> 5 пъти горната допустима граница (>5xULN)),

тест за потвърждаване на резултата трябва да бъде направен в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на КК >5 пъти горната допустима граница, не трябва да се започва лечение.

#### Преди лечението

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

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- анамнеза за предшестващи прояви на мускулна токсичност с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат.
- злоупотреба с алкохол
- възраст над 70 години
- ситуации, при които може да се появят повишени плазмени нива (вж. точка 5.2)
- едновременна употреба на фибрати

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

#### По време на лечението

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

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

#### Ефекти върху черния дроб

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

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

#### Раса

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

#### Протеазни инхибитори

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

#### Интерстициална белодробна болест

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

#### Други

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

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

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

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### Циклоспорин

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

Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

#### Антагонисти на витамин К

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

#### Езетимиб

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

#### Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти

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

Въз основа на данните от проучване за специфични взаимодействия с фенофибрат, не се очакват фармакокинетично значими взаимодействия, макар че може да се появи фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и ниацин (никотинова киселина) в

липидопонижаващи дози (> или еквивалентна на 1g/дневно), повишават риска от миопатия, ако се дават едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, вероятно защото те могат да доведат до миопатия и при самостоятелното им приложение. Дозата от 40 mg е противопоказана при съпътстваща употреба на фибрати (вж. точки 4.3 и 4.4). Освен това, тези пациенти трябва да започнат лечението с доза от 5 mg.

#### Протеазни инхибитори

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

#### Антиациди

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

#### Еритромицин

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

#### Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ)

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

#### Други лекарствени продукти

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

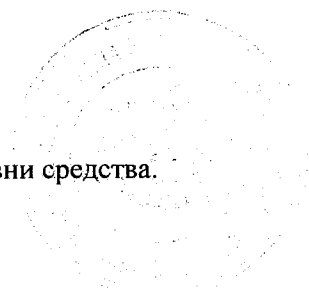
#### Ензими на цитохром P450

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

## **4.6 Бременност и кърмене**

Розувастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни средства.



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

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

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

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания, по-малко от 4% от пациентите получавали розувастатин са били изключени поради нежелани реакции.

Докладвани са следните нежелани реакции.

Те са описани в съответствие със Системо-органните класове и се класифицират по честота, като се използва следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни честотата не може да бъде оценена).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органни класове	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1000$ до, $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )	Много редки ( $< 1/10000$ )	Неизвестни (честотата не може да бъде определена от наличните данни)
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем		
Нарушения на нервната система	главоболие, световъртеж			полиневропатия, загуба на памет	
Стомашно-чревни нарушения	запек, гадене, коремна болка		панкреатит		диария
Хепатобилиарни			повишени	жълтеница,	

нарушения			трансаминази	хепатит	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани			пруритус, обрив и уртикария		синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия		миопатия (включително миозит) и рабдомиолиза	артралгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	протеинурия			хематурия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения				

При някои статини са били докладвани следни нежелани реакции:

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

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

Съобщаваните честоти за рабдомиолиза, сериозни бъбречни реакции и сериозни чернодробни реакции (предимно повишени чернодробни трансаминази) е по-висока в доза от 40 mg.

#### Бъбречни ефекти

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

При пациенти лекувани с розувастатин е била наблюдавана хематурия, но данните от клиничните изпитвания показват, че честотата е ниска.

#### Ефекти върху скелетната мускулатура

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

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



### Ефекти върху черния дроб

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

## 4.9 Предозиране

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: С10А А07

#### Механизъм на действие

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

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

**Таблица 1 – Доза свързан ефект при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (адаптирана средна процентна промяна от изходите стойности)**

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

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

#### Клинична ефикасност

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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

### Разпределение

Розувастанин се усвоява в голяма степен от черния дроб, където основно се осъществява синтеза на холестерол и клирънсът на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастанин е приблизително 134 l. Приблизително 90% от розувастанин се свързва с плазмените протеини, главно албумин.

### Метаболизъм

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

### Екскреция

Приблизително 90% от приложената доза розувастанин се екскретира непроменена във фецеса (включваща абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира с урината. Приблизително 5% се екскретира непроменена с урината. Плазменият елиминационен

полуживот е около 19 часа. Елиминационният полуживот не се удължава при по-високи дози. Геометричният среден плазмен клирънс е около 50 l/h (коефициент на вариация 21,7%). Както и при другите инхибитори на HMG- CoA редуктазата, чернодробното захващане на розувастатин използва мембранния транспорт OATP-C. Тази транспортна система е важна за чернодробното елиминиране на розувастатин.

#### Линейност

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

#### **Специални популации**

##### Възраст и пол

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

##### Раса

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

##### Бъбречна недостатъчност

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

##### Чернодробна недостатъчност

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

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

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. В пре- и постнатално проучване при плъхове е била установена репродуктивна токсичност, която е включвала по-малък брой на новородените, по-ниско тегло на потомството и преживяване на поколенията. Тези ефекти са били наблюдавани при токсични за майката дози, при системна експозиция няколко пъти по-висока от терапевтичното експозиционно ниво.

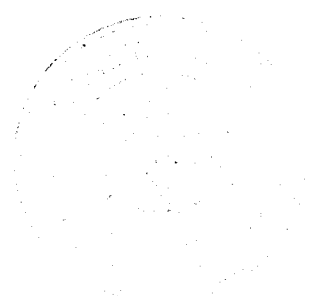
## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (Avicel PH-112)

Кросповидон (Kollidon CL)



Лактоза, безводна  
Повидон (PVP K-30)  
Натриев стеарилфумарат ((PRUV)

Филмово покритие

Розуванор 5 mg филмирани таблетки:  
Опадри II 85F23426  
Портокал (поливинилов алкохол) – частично хидролизиран  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350 (полиетилен гликол)  
Талк (E553b)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, черен (E172)  
Сънсет жълто (E110, FD&C Yellow #6)

Филмово покритие

Розуванор 10 mg, 20 mg и 40 mg филмирани таблетки:  
Опадри II 85F24155  
Розово (поливинилов алкохол) – частично хидролизиран  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350 (полиетилен гликол)  
Талк (E553b)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, черен (E172)  
Кармузин (E122, алуминиев лак)  
Индигогин (E132, индигокармин алуминиев лак FD&C blue #2)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

2 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Розуванор 5 mg филмирани таблетки:  
Да се съхранява под 25°C.

Розуванор 10 mg, 20 mg и 40 mg филмирани таблетки:  
Да се съхранява под 30°C.

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

**6.5 Данни за опаковката**

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2010

