

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ултравас 10 mg филмирани таблетки  
Ultravas 10 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 42,489 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка  
Розови, кръгли филмирани таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Лечение на хиперхолестеролемия

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

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

#### Превенция на сърдечно-съдови събития

Предотвратяване на големи сърдечно-съдови събития при пациенти, оценени с висок риск за първо сърдечно-съдово събитие (вж. точка 5.1), като допълнение към коригирането на други рискови фактори.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

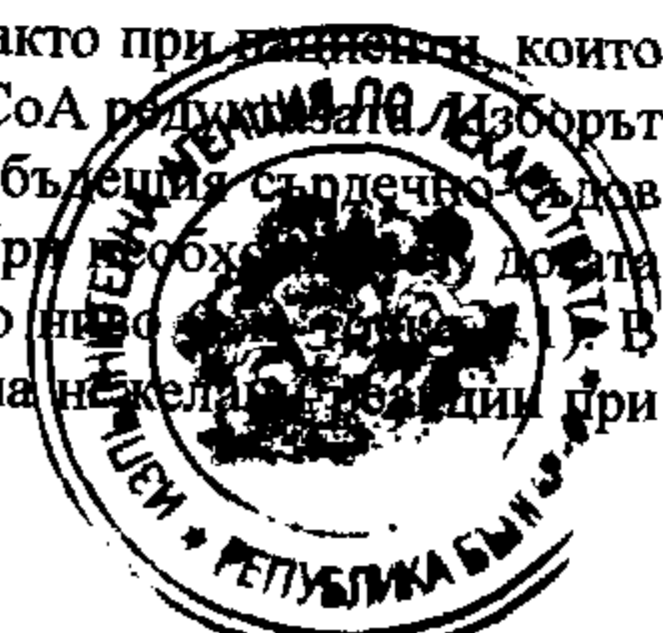
Преди започване на терапията, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението. Изборът на дозировка се определя от индивидуалните терапевтични цели, които се определят от препоръките на съвременните консенсусни ръководства за контрол на холестеролемията.

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

#### Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчваната начална доза е 5 mg или 10 mg перорално веднъж дневно, както при пациентите, които не са приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза. Изборът на началната доза от лекарството зависи от нивото на серумния холестерол, бъдещия сърдечно-съдов риск и риска от поява на нежелани реакции към лечението (виж по-долу). При необходимост дозата може да се коригира, като след 4 седмици се премине на следващото дозово ниво. В сравнение с по-ниските дози и предвид повишената честота на съобщаване на нежелани реакции при

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180087
Разрешение №	62506 18-05-2023
VG/MA/MP	/
Одобрение №	/



доза от 40 mg (вж. точка 4.8), последно титриране до максималната доза от 40 mg трябва да се предприема само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечно-съдов риск (особено тези с фамилна хиперхолестеролемия), които не достигат желаното ниво на холестерол при лечение с 20 mg и при които ще се прави рутинно проследяване в хода на лечението (вж. точка 4.4). При започване на лечение с 40 mg се препоръчва постоянно наблюдение на пациента от специалист.

#### **Превенция на сърдечно-съдови събития**

В проучването за понижаване на риска от сърдечно-съдови събития е използвана доза от 20 mg (вж. точка 5.1).

#### **Педиатрична популация**

Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

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

##### **Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия**

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

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

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

#### **Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия**

При деца на възраст 6 до 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно. Има ограничен опит с дози различни от 20 mg при тази популация.

Таблетката от 40 mg не е подходяща за употреба при педиатрични пациенти.

#### **Деца по-малки от 6 години**

Безопасността и ефикасността на употребата при деца по-малки от 6 години не са проучвани. Следователно Ултивас не се препоръчва за употребата при деца по-малки от 6 години.

#### **Употреба при пациенти в старческа възраст**

Препоръчаната начална доза при пациенти над 70-годишна възраст е 5 mg (вж. точка 4.4). Друго коригиране на дозата в зависимост от възрастта не е необходимо.

#### **Дозирание при пациенти с бъбречна недостатъчност**

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата. При пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане препоръчаната първоначална доза е 5 mg (креатининов клирънс < 60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане. Употребата на Ултивас при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за всички дозировки (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### **Дозирание при пациенти с чернодробно увреждане**

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh  $\leq 7$ . Въпреки това, повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Ултивас е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).



### **Раса**

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция на медикамента (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчаната първоначална доза при пациенти от азиатски произход е 5 mg. При тези пациенти е противопоказано приложение на доза от 40 mg.

### **Генетичен полиморфизъм**

Посочено е, че генотиповете SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2(BCRP) c.421AA са свързани с повишаване на експозицията (AUC) на розувастатин в сравнение с SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. За пациентите, за които е известно, че имат генотип c.521CC или c.421AA, се препоръчва максимална еднократна дневна доза от 20 mg Ултравас (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

### **Дозирание при пациенти, предразположени към развитие на миопатия**

При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия препоръчаната начална доза е 5 mg (вж. точка 4.4).

При някои от тези пациенти е противопоказано приложението на доза от 40 mg (вж. точка 4.3).

### **Съпътстваща терапия**

Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато Ултравас се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортерни протеини (напр. циклоспорин и някои протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж. точки 4.4 и 4.5). На предписващите лекари се препоръчва да вземат предвид съответната лекарствена информация, когато обмислят прилагането на такива продукти заедно с Ултравас. Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни лекарства и, ако е необходимо, да се има предвид временно прекъсване на терапията с Ултравас. В ситуации, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Ултравас е неизбежно, ползата и риска от съпътстващата терапия и корекции на дозата на Ултравас трябва внимателно да се обмислят (вж. точка 4.5).

## **4.3 Противопоказания**

Ултравас е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумната трансаминаза три пъти над горната граница на нормата;
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- при пациенти с миопатия;
- при пациенти, които приемат едновременно циклоспорини;
- по време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки.

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

- умерено по степен бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min);
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друго лекарство от групата на инхибиторите на хидрокси-метил-глутарил-коензим А редуктазата или с фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на лекарството;
- лица от азиатската раса;
- съпътстващо лечение с фибрати (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).



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

##### *Бъбреци*

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, която е установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Протеинурията не е доказана да предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Докладваната честота на сериозни бъбречни увреди при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Оценка на бъбречната функция трябва да се направи по време на рутинно проследяване при пациенти, обичайно третирани с 40 mg.

##### *Скелетна мускулатура*

Ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и по-рядко - рабдомиолиза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози над 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използването на езетимиб в комбинация с инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5), и е необходимо внимание при комбинираното им използване.

Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, докладваната честота на рабдомиолиза, асоциирана с розувастатин при постмаркетинговата употреба, е по-висока при доза от 40 mg.

##### *Измерване на креатинкиназата*

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друг причинител на повишаването на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено при изходно ниво (>5 пъти горната допустима граница), тест за потвърждаване на резултата трябва да бъде направен в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК >5 пъти горната допустима граница, не трябва да се започва лечение.

##### *Преди лечението*

Както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Ултравас трябва да бъде предписван с особено внимание при пациенти, за които са налице фактори, предразполагащи развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- установена мускулна токсичност към други инхибитори на HMG-CoA редуктазата или фибрати;
- злоупотреба с алкохол;
- пациенти на възраст над 70 години;
- състояния, при които може да се наблюдава покачване на плазмените нива (вж. точка 5.2);
- едновременно приложение на фибрати.

При подобни пациенти трябва да се предвиди отношението риск/полза и да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (>5 пъти горната граница на нормата), не трябва да се започва лечение.

##### *По време на лечението*

Пациентите се задължават незабавно да докладват необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (>5 пъти горната допустима граница) или мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е  $\leq 5$  пъти горната допустима граница). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

Има много редки доклади за имуномедирана некротизираща миопатия, която е свързана с употребата на Ултравас. Тя се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишена креатинкиназа по време на



лечението или след спиране на статините, включително розувастатин. Може да е необходимо допълнително неврономускулно или серологично изследване. Може да се наложи лечение с имunosупресиращи лекарства.

В клиничните проучвания не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган с друго съспътстващо лечение. Все пак, увеличаване честотата на миозит и миопатия е наблюдавано при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. По тази причина комбинацията между гемфиброзил и розувастатин не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на розувастатин и фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно изчислена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При едновременно приложение на фибрати, лечението с дози от 40 mg е противопоказано (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ултравас 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 използването на фузидова киселина за системно приложение е значимо, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има лечение за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят веднага медицинска помощ, ако изпитват симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост. Лечението със статини може да бъде подновено седем дни след последната доза на фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, когато е необходима продължителна употреба на фузидова киселина за системно приложение, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Ултравас и фузидова киселина трябва да се прецени индивидуално, и под строг медицински контрол.

Ултравас не трябва да се прилага при пациенти с остри сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност, вследствие рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотензия, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

#### *Влияние върху черния дроб*

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Ултравас трябва да се прилага внимателно при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или са имали заболяване на черния дроб.

Препоръчително е да се направят изследвания на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Приема на Ултравас трябва да бъде преустановен или дозата намалена, ако нивото на серумните трансминази надвишава три пъти горната граница на нормата. Докладваната честота за сериозни чернодробни увреди (заключващи се главно в увеличени чернодробни трансминази) при постмаркетинговата употреба е по-висока при доза от 40 mg.

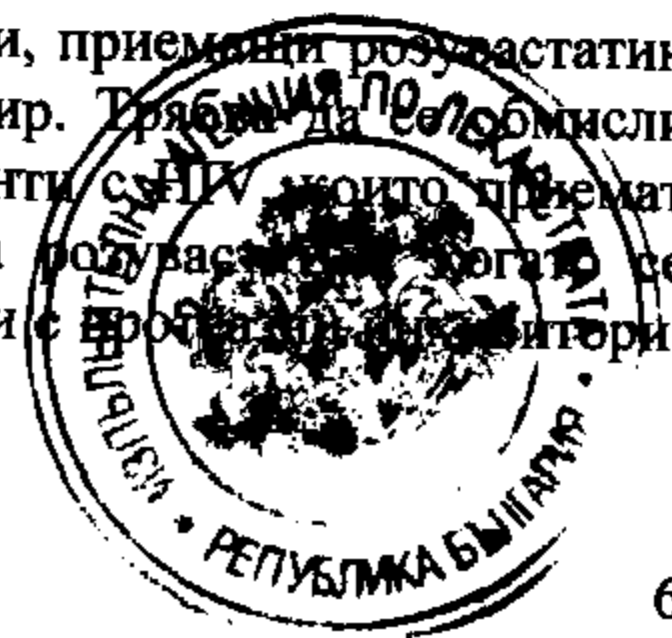
При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечението с Ултравас.

#### *Раса*

Фармакокинетичните проучвания са показали, че при пациенти от азиатската раса е налице по-висока експозиция в сравнение с тези от кавказката (бялата) раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### *Протеазни инхибитори*

Повишена система експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори, в комбинация с ритонавир. Трябва да се помисли както ползата от липидопонижаване чрез употреба на Ултравас при пациенти, приемащи протеазни инхибитори, така и потенциала за повишена концентрация на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на Ултравас при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори.



Едновременното приложение с протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на Ултравас не се коригира (вж. таблица 1 и точки 4.2 и 4.5)

#### *Непоносимост към лактоза*

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

#### *Интерстициална белодробна болест*

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Клиничните прояви може да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да бъде преустановена.

#### *Захарен диабет*

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, високорискови за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на редовната грижа, провеждана при диабет. Този риск, обаче се преодолява от редуцията на васкуларния риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на статиновата терапия. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса >30 kg/m<sup>2</sup>, повишени стойности на триглицеридите, хипертония) трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, съгласно националните ръководства.

В проучване на JUPITER, съобщената обща честота на захарен диабет е 2,8% за розувастатин и 2,3% за плацебо, главно при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l.

#### *Педиатрична популация*

Оценяването на линейното израстване (височина), тегло, BMI (индекс на телесната маса) и вторичните полови белези на половото съзряване по скалата на Tanner при педиатрични пациенти на възраст 6 до 17 години, приемащи розувастатин, е ограничено до двугодишен период. След две години на третиране по време на проучването, не е забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 5.1).

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

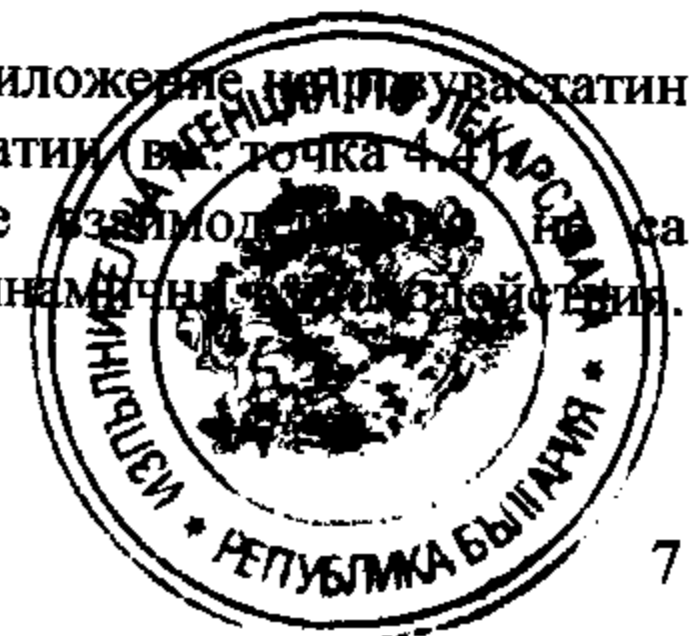
### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### *Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху розувастатин*

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

**Циклоспорин:** При едновременното приложение на розувастатин с циклоспорин, средните стойности на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци, на които е приложена същата доза (вж. таблица 1). Ултравас е противопоказан при пациенти, които едновременно получават циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

**Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти:** Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишаване на C<sub>max</sub> и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4). Данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, са показали взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия.



Гемфиброзил, фенофибрат и останалите лекарства от групата на фибратите и липидо-понижаващите дози (в дози  $\geq 1$  g на ден) ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с инхибитори на хидрокси-метил-глутарил-коензим А редуктазата, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат появата на това усложнение и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременен прием с фибрати (вж. точки 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

**Езетимиб:** Едновременното използване на 40 mg Ултравас и 10 mg езетимиб не води до промени в AUC и при двата препарата, когато се прилагат при здрави доброволци. Има 1,2 пъти повишение на AUC на розувастатин, когато 10 mg Ултравас и 10 mg езетимиб са приложени при пациенти с хиперхолестеролемия (таблица 1). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между тях, което да има за резултат нежелани реакции (вж. точка 4.4).

**Протеазни инхибитори:** Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин. Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) по време на едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци, е асоциирано с приблизително трикратно нарастване на AUC на розувастатин. Едновременното приложение на Ултравас и някои комбинации от протеазни инхибитори, може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата на Ултравас, на база очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. таблица 1 и точки 4.2 и 4.4).

**Антиациди:** Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е бил отслабен, когато антиацидите са давани 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

**Еритромицин:** Едновременният прием на розувастатин и еритромицин е довел до 20% понижаване на  $AUC_{(0-t)}$  и 30% понижаване на  $C_{max}$  на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, вследствие приемането на еритромицин.

**Ензими от системата на цитохром P450:** Данните от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, лекарствени взаимодействия, резултат от цитохром P450-медириания метаболизъм, не се очакват. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4). Едновременният прием на итраконазол (инхибитор на CYP3A4) и розувастатин води до 28% увеличение на AUC на розувастатин. Това малко увеличение не е клинично значимо. По тази причина, лекарствени взаимодействия вследствие на метаболизъм, медиран от цитохром P450, не се очакват.

**Взаимодействия, които изискват корекции на дозата на розувастатин (вж. също таблица 1):** Когато е необходимо да се прилага Ултравас едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на Ултравас трябва да се коригират. На предписващите лекари се препоръчва да вземат предвид съответната лекарствена информация, когато обмислят прилагане на такива продукти заедно с Ултравас. Започва се с доза на Ултравас от 5 mg веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на Ултравас трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин няма вероятност да надвиши тази на 40 mg дневна доза Ултравас, приет без взаимодействащи лекарствени продукти, напр. доза от 20 mg Ултравас с гемфиброзил (1,9 пъти повишение) и доза от 10 mg Ултравас с комбинация ритонавир/атазанавир (3,1 пъти повишение).





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

Дозов режим на взаимодействиещото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин
Циклоспорин 75 mg два пъти на ден до 200 mg два пъти на ден, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1 пъти ↑
Симепревир 150 mg OD, 7 дни	10 mg, еднократна доза	2,8 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ ритонавир 100 mg, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, еднократна доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти на ден, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти на ден	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**
Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 8 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg три пъти на ден, 5 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Фенофибрат 67 mg три пъти на ден, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж дневно, 7 дни	20 mg, еднократна доза	↔
Кетоконазол 200 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Еритромицин 500 mg четири пъти на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20%↓
Баикалин 50 mg три пъти на ден, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47%↓

\*Данните, посочени като x пъти промяна представят просто съотношение между едновременно приложение и приложение на розувастатин самостоятелно. Данните, посочени като % представят процента разлика отнесен на самостоятелното приложение на розувастатин.

Повишаването е представено като „↑“, без промяна като „↔“, понижението като „↓“.

\*\*Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки на лекарството, представя най-значимото съотношение.



## *Ефект на розувастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти*

**Антагонисти на витамин К:** Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение с Ултравас или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (като варфарин или други кумаринови антикоагуланти), може да доведе до повишаване на International Normalised Ratio (INR). Прекъсването на лечението или намаляване на дозата на титриране с Ултравас може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

**Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия:** Едновременният прием на Ултравас и перорални контрацептиви е довел до повишаване на AUC на етинилестрадиол и норгестрел, съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно Ултравас и хормонозаместваща терапия. Ето защо, взаимодействието описано по-горе не трябва да бъде изключено като вероятно. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана от жени в клинични изпитвания и е била толерирана добре.

### **Други лекарствени продукти**

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

**Фузидова киселина:** Не са провеждани проучвания за изследване на взаимодействия с розувастатин и фузидова киселина. Както и при други статини, миопатия, включително рабдомиолиза, са докладвани от постмаркетингов опит с розувастатин и фузидова киселина, прилагани едновременно. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.

Ако терапията с фузидова киселина за системно приложение е наложителна, лечението с Ултравас трябва да бъде преустановено по време на периода на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

### *Педиатрична популация*

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

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

Ултравас е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Холестеролът и други продукти на холестерол биосинтезата са важни за развитието на плода. Ето защо потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. Изследвания върху животни осигуряват ограничени данни за репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентката забременее по време на лечение с това лекарство, приемът трябва да бъде незабавно преустановен.

Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Няма установени данни за екскретиране в млякото при хората (вж. точка 4.3).

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

Не са провеждани проучвания за установяване влиянието на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства не се очаква розувастатин да повлияе неблагоприятно тези способности. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че приемането на лекарството може да предизвика световъртеж.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при употребата на розувастатин, обикновено са били леки и преходни. В контролираните клинични проучвания по-малко от 4% от пациентите на лечение с розувастатин са прекъснали лечението поради нежелани събития.

Базирана на данни от клинични проучвания и обширен постмаркетингов опит, по-долу са представени профилът на розувастатин по отношение на нежелани лекарствени реакции. Нежеланите реакции, изброени по-долу са класифицирани по честота и системо-органен клас.

Честотата на нежеланите събития е съобразена със следната скала: 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).

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Редки: тромбоцитопения

##### *Нарушения на имунната система*

Редки: реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем

##### *Нарушения на ендокринна система*

Чести: захарен диабет<sup>1</sup>

##### *Психични нарушения*

С неизвестна честота: депресия

##### *Нарушения на нервната система*

Чести: главоболие, замаяване

Много редки: полиневропатия, загуба на памет

С неизвестна честота: периферна невропатия, нарушения на съня (включително инсомния и кошмари)

##### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

С неизвестна честота: кашлица, диспнея

##### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: констипация, гадене, абдоминални болки

Редки: панкреатит

С неизвестна честота: диария

##### *Хепато-билиарни нарушения*

Редки: повишени чернодробни трансаминази

Много редки: жълтеница, хепатит

##### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Нечести: пруритус, обриви, уртикария

С неизвестна честота: Синдром на Stevens-Johnson

##### *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна тъкан*

Чести: миалгия

Редки: миопатия (вкл. миозит) и рабдомиолиза

Много редки: артралгия

С неизвестна честота: нарушения на сухожилията, понякога усложнени от руптура;  
Имуномедирана некротизираща миопатия

##### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Много редки: хематурия



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

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

<sup>1</sup>Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, индекс на телесна маса  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени стойности на триглицеридите, анамнеза за хипертония).

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

#### **Ефекти върху бъбреците**

При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е с предимно тубулен произход.

В определени моменти от лечението при  $<1\%$  от пациентите на 10 mg и 20 mg, и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението и не е доказано да предшества остро и прогресивно бъбречно заболяване. От прегледа на данните от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит до сега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти на лечение с Ултравас е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честотата ѝ е ниска.

#### **Ефекти върху скелетната мускулатура**

Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, въздействия върху скелетната мускулатура като неусложнена миалгия, миопатия (включително миозит) и рабдомиолиза, са установени при пациенти, лекувани с розувастатин – във всички терапевтични дози, особено в дози над 20 mg.

Повишаване нивото на СК вследствие на увеличаване на дозата е наблюдавано при малък брой пациенти на лечение с розувастатин; множеството от случаите са леки, преходни и асимптоматични. Ако нивото на СК се повиши ( $>5$  пъти горната граница на нормата) лечението трябва временно да бъде преустановено (вж. точка 4.4).

#### **Ефекти върху черния дроб**

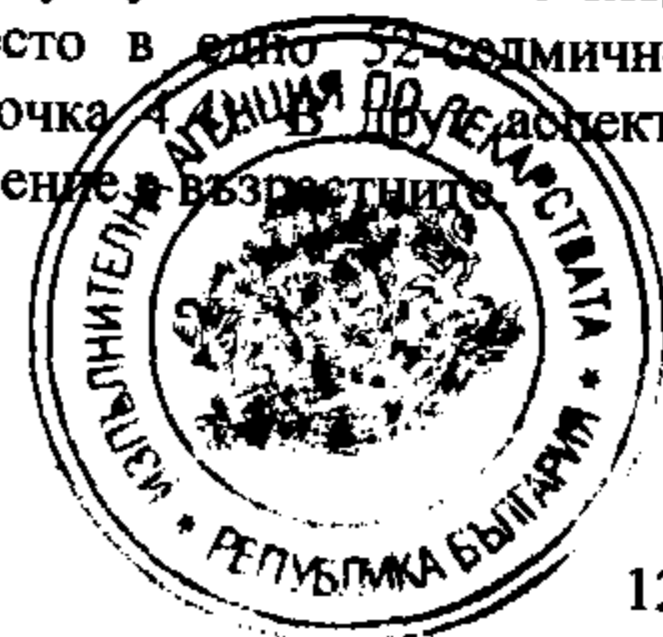
Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, увеличение на трансаминазите свързано с дозировката е наблюдавано при малък брой пациенти на лечение с розувастатин; по-голяма част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

- Сексуална дисфункция;
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4).

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни чернодробни увреждания (основно – увеличени чернодробни трансаминази) е по-висока при дозировка от 40 mg.

**Педиатрична популация:** Повишаване на креатинкиназата  $> 10 \times \text{ULN}$  и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично проучване на деца и юноши в сравнение с възрастните (вж. точка 4.4). В друг аспект, профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши в сравнение с възрастните.



### 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 директно на:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. Дамян Груев 8,

София 1303,

тел. +359 2 8903417

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

## 4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране. При предозиране пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се започнат поддържащи мерки според нуждата. Чрнодробната функция и нивата на СК трябва да се следят. Малко вероятно е хемодиализата да бъде от полза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Росувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващия ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основно въздействие розувастатин оказва върху черния дроб, органът в който се извършва намаляване нивото на холестерол.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност като засилва поемането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

#### Фармакодинамични ефекти

Росувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също така понижава ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (вж. Таблица 1). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

**Таблица 1** Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемиа (тип IIa и IIb) (коригиран среден процент на промяна от изходно ниво)

Доза	N	LDL-C	Общ-C	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

Терапевтичният отговор към лечението с розувастатин се забелязва до 1 седмица от началото на терапията и 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.



### Клинична ефикасност и безопасност

Розувастатин е ефикасен при възрастни хора, страдащи от хиперхолестеролемиа, със или без хипертриглицеридемиа, независимо от расова принадлежност, пол или възраст, и при специални групи като диабетици или пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа.

Обобщените данни от III фаза на клиничните проучвания показват, че розувастатин е ефикасен при лечение на голяма част от пациенти с тип IIa и IIb хиперхолестеролемиа (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/l), според определените от Европейската Общност по Артеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998). Около 80% от пациентите на 10 mg са достигнали желаните стойности на LDL-C (<3 mmol/l) според EAS.

В едно мащабно проучване с форсирано третиране на дозата, 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са лекувани с 20 mg до 80 mg. Всички дозировки показват положителен резултат върху липидните показатели. След достигане на дневна доза от 40 mg (12 седмично лечение), LDL-C намалява с 53%. 33% от пациентите достигат стойностите на LDL-C според EAS (< 3 mmol/l).

В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациента с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са отчетени резултатите от приемане на 20-40 mg розувастатин. В общата популация средното понижаване на LDL-C е 22%.

В клинични проучвания с ограничен брой пациенти розувастатин показва адитивна ефикасност при намаляване на триглицеридите, когато е приеман в комбинация с фенофибрат и повишаване нивото на HDL-C в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

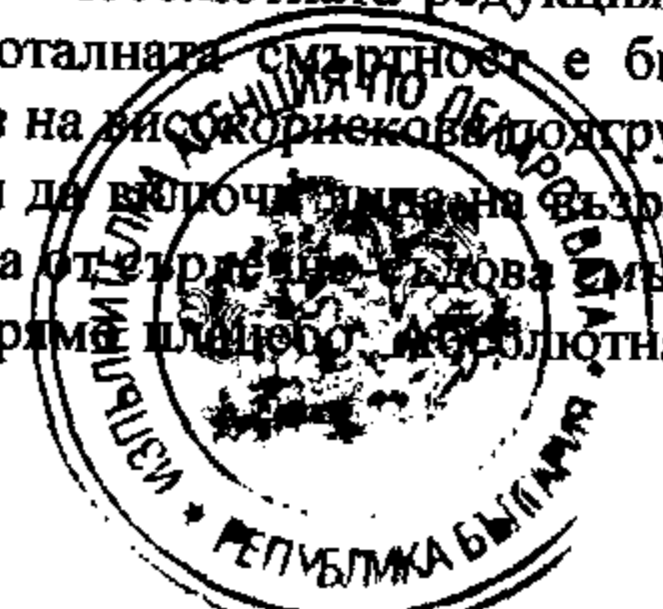
В едно мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (METEOR) 984 пациента на възраст между 45 и 70 години с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като Framingham риск <10% за 10 г) и със средни LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване на CIMT (Carotid Intima Media Thickness), са рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забавя прогресията на максималното CIMT на всички 12 места на каротидните артерии в сравнение с плацебо -0,0145 mm/година (95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001). Промяната спрямо изходните стойности за розувастатин групата е -0,0014 mm/година (-12%/година (несигнификантно)), в сравнение с плацебо групата с прогресия от +0,0131 mm/година (1,12/година (p<0,0001)). Не е демонстрирана директна взаимовръзка между понижаването на CIMT нивата и понижения риск от сърдечно-съдови събития. Популацията в проучването METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на розувастатин 40 mg. Дозировка от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемиа с висок сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).

Проучването JUPITER (the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) изследва ефекта на розувастатин (розувастатин калций) върху появата на големи атеросклеротични сърдечно-съдови събития при 17 802 мъже (≥50 години) и жени (≥60 години).

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо (n=8 901) или розувастатин 20 mg веднъж дневно (n=8 901) и са проследени за среден период от 2 години.

Концентрациите на LDL-холестерола са понижени с 45% (p<0,001) в групата на розувастатин в сравнение с плацебо групата.

При post-hoc анализ на високорискова група от лица с базичен риск по Framingham >20% (1 558 лица) е имало значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инфаркт и миокарден инфаркт (p=0,028) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията за 1 000 пациенто-години е била 8,8. Тоталната смъртност е била непроменена в тази високорискова подгрупа (p=0,193). При post-hoc анализ на високорисковата подгрупа от лица (9 302 лица общо) с изходна оценка на риска ≥5% (екстраполиран до включване на възраст над 65 години) е имало значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инфаркт и миокарден инфаркт (p=0,0003) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната



редукция на риска в нивото на събитията е била 5,1 за 1 000 пациенто-години. Тоталната смъртност е била непроменена в тази високорискова група ( $p=0,076$ ).

В проучването JUPITER 6,6% от лицата на лечение с розувастатин и 6,2% от лицата на лечение с плацебо са прекратили приема на изследваното лекарство, поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, довели до прекратяване на лечението са били: миалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), коремна болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани събития с ниво по-голямо и равно на плацебо са били инфекции на пикочните пътища (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болка в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

#### Педиатрична популация

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

LDL-холестеролът беше понижен 38,3%, 44,6% и 50,0% от розувастатин 5, 10 и 20 mg, съответно, в сравнение с 0,7% за плацебо.

В края на 40-седмичното, открито, целящо титриране, проучване, дозиране до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5%) са постигнали целта за LDL-холестерол от по-малко от 2,8 mmol/l.

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

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

След 24 месеца на лечение с розувастатин, LS на средния процент на намаление на LDL-C спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: 236 mg/dl, месец 24: 133 mg/dl). За всяка възрастова група, LS на средния процент на намаление на LDL-C спрямо изходната стойност е - 43% (изходно ниво: 234 mg/dl, месец 24: 124 mg/dl), - 45% (изходно ниво: 234 mg/dl, 124 mg/dl), и - 35% (изходно ниво: 241 mg/dl, месец 24: 153 mg/dl) във възрастовите групи 6 до <10, 10 до < 14 и 14 до <18 съответно.

Розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg достигат също статистически значими средни промени спрямо изходно ниво за следните вторични показатели на липидите и липопротеините: HDL-C, TC, не-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, не HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Всяка от тези промени е в посока на подобрен липиден отговор и се поддържа в продължение на 2 години.

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

Розувастатин е проучван в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово, кръстосано проучване с доза 20 mg веднъж дневно, спрямо плацебо при 14 деца и юноши на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проучването започва с активна 4-седмична встъпителна фаза на диета, по време на която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg,



една кръстосана фаза, която включва период от 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg, предшествана или последвана от 6-седмично лечение с плацебо и поддържащата 12-седмична фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които постъпват на терапия с езетимиб или афереза, продължават лечението си през целия период на проучването.

Статистически сигнификантно ( $p=0.005$ ) и клинично значимо намаление на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL или 2,2 mmol/L) се наблюдава след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Статистически значими намаления в общия холестерол (20,1%,  $p=0.003$ ), неHDL-C (22,9%,  $p=0.003$ ) и ApoB (17,1%,  $p=0,024$ ), са наблюдавани след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Понижаване също така се наблюдава на триглицеридите, съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо, при деца и юноши. Намалението на LDL-C след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, последвано от 6 седмици на лечение с плацебо, се запазва в рамките на 12-седмично непрекъснато лечение при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Максимални плазмени нива се достигат 5 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

### Разпределение

Розувастатин се поема основно от черния дроб, който е основното място на синтезиране на холестерола и отделяне на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Розувастатин е свързан с плазмените протеини, предимно албумина, приблизително в 90%.

### Метаболизъм

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

### Елиминиране

Приблизително 90% от розувастатин се елиминират като непроменено лекарство с фекалиите (абсорбирано и неабсорбирано лекарствено вещество) като останалата част се екскретира с урината. Около 5% се екскретира непроменен в урината. Плазменият полуживот е около 19 часа. Плазменият полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра на час (коэффициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на редуктазата чернодробното поемане на розувастатин включва мембранныя преносител OATP1B1. Преносителят е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.





### Линейност/нелинейност

Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на приеманата доза. Няма промяна във фармакокинетичните параметри при многократно дозиране.

### Специални популации

#### *Възраст и пол*

Възрастта или пола нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при възрастни и деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа беше сходна с тази на възрастните доброволци (вж. „Педиатрична популация“ по-долу).

#### *Раса*

Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) се наблюдава двукратно повишаване в средната AUC и  $C_{max}$ , отколкото при индивиди от кавказката раса. При индийците е налице повишаване на AUC и  $C_{max}$  1,3 пъти. Не е известно какво е значението на факторите на околната среда и на генетичните фактори за появата на тези разлики. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и от черната раса няма клинично значими различия.

#### *Бъбречна недостатъчност*

В едно проучване на лица с различна степен на бъбречно увреждане лекото до умерено тежко бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-десметил метаболит. Лица с тежко увреждане обаче (креатининов клирънс  $<30$  ml/min) са имали трикратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и девет пъти по-висока концентрация на N-десметил метаболита. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

#### *Чернодробна недостатъчност*

В едно проучване на лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с резултат по Child-Pugh 7 или по-нисък. Все пак, при двама пациенти с тежко чернодробно увреждане (резултат по Child-Pugh 8 и 9) системната експозиция е била увеличена най-малко два пъти в сравнение с лица с по-нисък резултат по Child-Pugh. Няма данни за пациенти с резултат по Child-Pugh над 9.

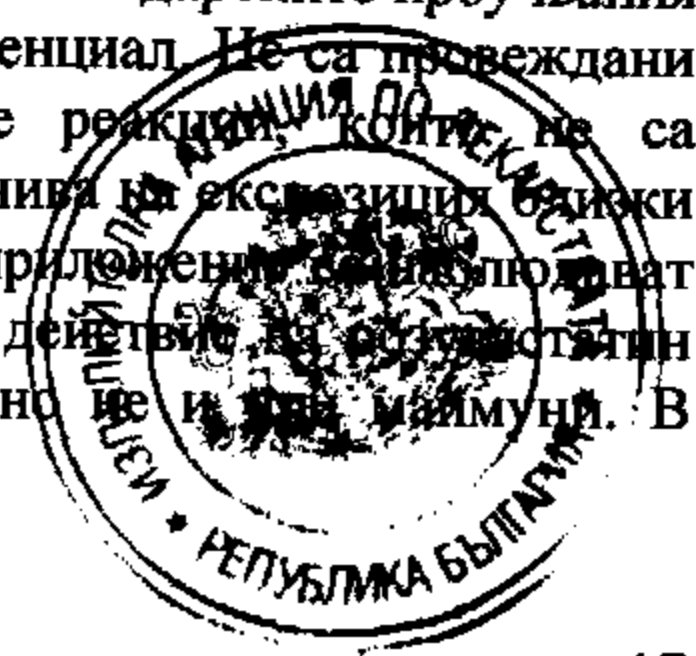
#### *Генетичен полиморфизъм*

Диспозицията на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин, е свързана с транспортерните протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетичен полиморфизъм на SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) има риск от повишаване на експозицията на розувастатин. Индивидуален полиморфизъм на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA е свързан с приблизително 1,7 пъти по-висока експозиция (AUC) на розувастатин или 2,4 пъти по-висока експозиция, съответно, в сравнение с генотиповете SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC.

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не са показали специален риск при хора въз основа на стандартните проучвания за безопасност върху основните системи, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Не са провеждани специфични изследвания, оценящи ефектите върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция близки до клиничните са следните: в изпитвания за токсичност след многократно приложение са наблюдавани хистопатологични чернодробни изменения, вследствие на фармакологично действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-ниска степен в жлъчния мехур при кучета, но не и във маймуни. В



допълнение се наблюдава токсичност по отношение на тестисите при маймуни и кучета при по-високи дози. Репродуктивната токсичност при плъхове, за която се съди по намалените големина, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при матернотоксични дози на системна експозиция няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### *Ядро на таблетката*

Лактоза монохидрат  
Калциев карбонат  
Микрокристална целулоза  
Кросповидон  
Хидроксипропилцелулоза  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивка на таблетката 1*

Коликоат IR Sunset Yellow  
Коликоат IR White II  
Коликоат IR Carmine

#### *Обвивка на таблетката 2*

Коликоат Protect  
Талк

#### *Състав на Коликоат IR White II*

Коликоат IR  
Колидон VA 64  
Титанов диоксид  
Каолин  
Натриев лаурилсулфат

#### *Състав на Коликоат IR Sunset Yellow*

Коликоат IR  
Колидон VA 64  
Титанов диоксид  
Каолин  
Натриев лаурилсулфат  
Сънсет жълто

#### *Състав на Коликоат IR Carmine*

Коликоат IR  
Колидон VA 64  
Титанов диоксид  
Каолин  
Натриев лаурилсулфат  
Кармин

#### *Състав на Коликоат Protect*

Поли(винилов алкохол) – полиетиленгликол, присаден съполимер  
Поли(винилов алкохол)  
Силиконов диоксид



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява под 25°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от Al/Al фолио

30 филмирани таблетки / 2 блистера/ 1 кутия (15 филмирани таблетки/ 1 блистер)

90 филмирани таблетки / 6 блистера / 1 кутия (15 филмирани таблетки / 1 блистер)

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

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

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

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

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД  
ул. "Околовръстен път" № 36,  
София 1415,  
България

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

Reg. № 20180087

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

Дата на първо разрешаване: 12.04.2018 г.

Дата на последно подновяване:

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

03/2023

