

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ростеза 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Ростеза 20 mg/10 mg филмирани таблетки

Rosteza 10 mg/10 mg film-coated tablets
Rosteza 20 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250118/19
Разрешение №	70278-9, 22-10-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ростеза 10 mg/10 mg:

Всяка таблетка съдържа 10,40 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium) (еквивалентно на 10 mg розувастатин (rosuvastatin)) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 200,50 mg лактоза монохидрат.

Ростеза 20 mg/10 mg:

Всяка таблетка съдържа 20,80 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium) (еквивалентен на 20 mg розувастатин (rosuvastatin)) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 200,50 mg лактоза монохидрат.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ростеза 10 mg / 10 mg: бежови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 10 mm и изпъкнало релефно обозначение "MR 4" от едната страна.

Ростеза 20 mg / 10 mg: жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 10 mm и изпъкнало релефно обозначение "MR 3" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична хиперхолестеролемия

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

Превенция на сърдечносъдови инциденти

Ростеза е показана за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития и като заместителна терапия при възрастни пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), които са се повлияли в достатъчна степен от розувастатин и езетимиб прилагани едновременно в същите дози като във фиксираната комбинация, но като отделни продукти.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Препоръчителната дневна доза е една филмирана таблетка с определената концентрация, със или без храна.

Ростеза не е подходящ за начална терапия. Започването на лечението или коригирането на дозата при необходимост трябва да се извърши само с отделните компоненти, а след определяне на подходящите дози е възможно преминаване към комбинация с фиксирани дози с подходящата концентрация.

Ростеза 10 mg/10 mg и 20 mg/10 mg филмирани таблетки не са подходящи за лечение на пациенти, изискващи доза от 40 mg розувастатин.

Ростеза трябва да се приема ≥ 2 часа преди или ≥ 4 часа след прилагане на секвестрант на жлъчни киселини.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ростеза при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Старческа възраст

При пациенти >70 години се препоръчва начална доза от 5 mg розувастатин (вж. точка 4.4). Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия.

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Препоръчителната начална доза е розувастатин 5 mg при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min).

Ростеза 40/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Употребата на розувастатин при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Дозировка при пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (от 5 до 6 по скалата на Child Pugh). Лечението с Ростеза не се препоръчва при пациенти с умерена (от 7 до 9 по скалата на Child Pugh) или тежка (> 9 по скалата на Child Pugh) чернодробна дисфункция (вижте точки 4.4 и 5.2.).

Ростеза е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Раса

При лица от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция на розувастатин (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчаната начална доза е 5 mg розувастатин при пациенти от азиатски произход.

Дозата 40 mg/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при тези пациенти (вижте точка 4.3).



5.2).

Генетични полиморфизми

Известни са специфични типове на генетичен полиморфизъм, които могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). При пациенти, за които е известно, че имат такива специфични типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Дозировка при пациенти с предразполагащи фактори към миопатия

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

Дозата 40 mg/10 mg филмирани таблетки е противопоказана при някои от тези пациенти (вж. точка 4.3).

Съпътстваща терапия

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

Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни лекарства и ако е необходимо, да се обмисли временно преустановяване на терапията с розувастатин. В случаи, при които едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежно, трябва внимателно да се обмислят ползата и риска от съпътстващото лечение и корекциите на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Ростеза трябва да се приема всеки ден по едно и също време на деня със или без храна. Таблетките трябва да се приемат цели с вода.

4.3 Противопоказания

Ростеза е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активните вещества (розувастатин, езетимиб) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумната трансаминаза, надвишаващо 3 пъти горната граница на нормата (ULN);
- по време на бременност и кърмене и при жени в детеродна възраст, приемащи подходящи контрацептивни мерки;
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min);
- при пациенти с миопатия;
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин;

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на



тежки кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, Ростеза трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

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

Ефекти върху скелетните мускули

Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза са съобщавани при пациенти, лекувани с розувастатин, при всички дози и по-специално при дози > 20 mg.

В постмаркетинговия опит с езетимиб са съобщавани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Рабдомиолиза обаче е съобщавана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други средства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза. Ако се подозира миопатия въз основа на мускулни симптоми или се потвърди от нивото на креатинкиназата, езетимиб, всеки статин и всяко от тези лекарства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза, които пациентът приема едновременно, трябва незабавно да бъдат спрени. Всички пациенти, които започват лечение, трябва да бъдат информирани незабавно да докладват за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост (вж. точка 4.8).

Миастения гравис или очна миастения

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Ростеза трябва да се преустанови в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидиви при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Ефекти върху черния дроб

При контролирани проучвания за едновременно приложение при пациенти, получаващи езетимиб със статин, са наблюдавани последователни повишения на трансаминазите (≥ 3 пъти над горната граница на нормата [ULN]).

Препоръчва да се направят функционални чернодробни изследвания 3 месеца след началото на лечението с розувастатин. Розувастатин трябва да се преустанови или дозата да се намали, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреозидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да бъде лекувано преди започване на терапия с Ростеза.

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

Ефекти върху бъбреците

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

Честотата на съобщаваните сериозни нежелани реакции, засягащи бъбреците при постмаркетингова употреба е по-висока при доза от 40 mg. Трябва да се вземе предвид оценка на бъбречната функция (поне на всеки 3 месеца) по време на рутинно проследяване на пациенти, лекувани с доза от 40 mg.

Измерване на креатинкиназа

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилено физическо натоварване или при наличие на правдоподобна друга причина за повишаване на СК, което може да обърка тълкуването на резултатите. Ако нивата на СК са значително повишени на изходното ниво ($> 5 \times \text{ULN}$), трябва да се направи изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5-7 дни. Ако повторно



изследване потвърди изходно ниво на СК > 5 x ULN, лечението не трябва да започва.

Преди лечение

Ростеза, както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитието на миопатия/рабдомиолиза.

Такива фактори са:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност към друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат;
- злоупотребата с алкохол;
- възраст над 70 години;
- състояния, при които може да настъпи повишаване на плазмените нива (вижте точка 5.2);
- едновременно приложение на фибрати.

При такива пациенти се препоръчва да се оцени риска от лечението спрямо възможната полза и да се поставят под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (> 5 x ULN), лечението не трябва да се започва.

По време на лечение

Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават незабавно за необясними мускулни болки, слабост или спазми, особено ако са свързани с неразположение или треска. При тези пациенти трябва да се измерват нивата на СК. Лечението трябва да се прекрати, ако нивата на СК са значително повишени (> 5 x ULN) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори ако нивата на СК са < 5 x ULN). Рутинното мониториране на нивата на СК при асимптоматични пациенти не е оправдано.

Има много редки съобщения за имуно-медирана некротизираща миопатия (IMNM) по време на или след лечение със статини, включително розувастатин. IMNM клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които продължават независимо от прекъсването на лечението със статини.

При клиничните проучвания няма данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура при малък брой пациенти, лекувани с розувастатин и друго съпътстващо лечение. Въпреки това, при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата едновременно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови противогъбични средства, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици, се наблюдава увеличаване на честотата на миозит и миопатия. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се прилага едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това не се препоръчва комбинацията от Ростеза и гемфиброзил. Ползата от понататъшни промени в нивата на липидите чрез комбинирана употреба на Ростеза с фибрати или нияцин трябва внимателно да се прецени спрямо потенциалните рискове от такива комбинации.

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

Фузидова киселина

Ростеза 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 системната употреба на фузидова киселина се счита за съществено, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за



рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъде посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Терапията със статини може да бъде възобновена седем дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното приложение на Ростеза и фузидова киселина трябва да се има предвид само на базата на всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

Раса

Фармакокинетичните проучвания на розувастатин показват повишаване на експозицията при лица от азиатската раса в сравнение с тези от кавказката раса (вж. точки 4.2 и 5.2).

Протеазни инхибитори

Наблюдавана е повишена системна експозиция на розувастатин при лица, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се вземе предвид както ползата от понижаването на липидите чрез употребата на розувастатин при ХИВ пациенти, приемащи протеазни инхибитори, така и възможността за повишени плазмени концентрации на розувастатин при започване и повишаване на дозата на розувастатин при пациентите, лекувани с протеазни инхибитори. Не се препоръчва едновременното приложение с определени протеазни инхибитори, освен след коригиране на дозата на розувастатин (вижте точки 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест

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

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, с висок риск от развитие на диабет, може да доведе до състояние на хипергликемия, при което е подходящо приложението на съответните грижи като при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от понижаването на съдовия риск при статините и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония), трябва да бъдат наблюдавани както клинично, така и биохимично, в съответствие с националните ръководства. В проучването JUPITER, докладваната обща честота на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, предимно при пациенти с глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l.

Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен с фибрати, не са установени. Ако се подозира холелитиаза при пациент, приемащ Ростеза и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур, тази терапия трябва да бъде прекратена (вж. точки 4.5 и 4.8).

Антикоагуланти

Ако Ростеза се добавя към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, трябва да се



проследява по подходящ начин международното нормализирано съотношение (INR) (вж. точка 4.5).

Циклоспорин

Вижте точки 4.3 и 4.5.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ростеза при деца на възраст под 18 години все още не са установени, поради което употребата му не се препоръчва в тази възрастова група.

Чернодробно заболяване и алкохол

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

Помощни вещества

Ростеза съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкоза-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания:

Циклоспорин: При едновременно лечение с розувастатин и циклоспорин, стойностите на площта под кривата (AUC) на розувастатин са средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не повлиява плазмените концентрации на циклоспорин.

Едновременното приложение на Ростеза с циклоспорин е противопоказано (вж. точка 4.3).

В проучване на осем пациенти след бъбречна трансплантация, чийто креатининов клирънс е > 50 ml/min при стабилна доза циклоспорин, единична доза от 10 mg езетимиб води до 3,4-кратно (диапазон от 2,3 до 7,9 пъти) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здрава контролна популация от друго проучване ($n=17$), която получава само езетимиб. В друго проучване, пациент с бъбречна трансплантация, с тежка бъбречна недостатъчност, който получава циклоспорин и множество други лекарства, показва 12 пъти по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение със съпътстващите контроли, получаващи само езетимиб. В кръстосано проучване с два периода при дванадесет здрави лица, дневното приложение на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с единична доза от 100 mg циклоспорин на ден 7 води до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (диапазон 10% намаление до 51 % увеличение) в сравнение с единична доза от 100 mg циклоспорин, прилаган самостоятелно. Не е провеждано контролирано проучване за ефекта на едновременно прилагания езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация.

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Дозата от 40 mg розувастатин е противопоказана при едновременно приложение на фибрат (вж. точка 4.4).

Непрепоръчителни комбинации:

Протеазни инхибитори: Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременната употреба на протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци е свързано с приблизително трикратно



седемкратно повишаване на AUC и C_{max} на розувастатин в равновесното състояние. Едновременната употреба на розувастатин и някои комбинации от протеазните инхибитори може да се има предвид след внимателна преценка на корекциите на дозата на розувастатин въз основа на очакваното повишаване на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1). Комбинацията не е подходяща за първоначална терапия. Започване на лечение или корекция на дозата, ако е необходимо, трябва да се прави само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към фиксирана дозова комбинация с подходяща концентрация.

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

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременната употреба на розувастатин и гемфиброзил води до двукратно повишаване на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействия, не се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, въпреки че може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и ниацин (никотинова киселина) повишават риска от миопатия, когато се прилагат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат миопатия и при самостоятелно приложение.

При пациенти, получаващи фенофибрат и езетимиб, лекарите трябва да са запознати с възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако се подозира наличие на холелитиаза при пациент, получаващ езетимиб и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил умерено повишава общите концентрации на езетимиб (съответно приблизително 1,5 и 1,7 пъти). Едновременното приложение на езетимиб с други фибрати не е проучвано. Фибратите могат да увеличат експрецията на холестерол в жлъчката, което води до холелитиаза. При проучвания при животни езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното приложение на системна фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо от това дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително някои с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.

Ако лечението с фузидова киселина е необходимо, лечението с розувастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също раздел 4.4.

Други взаимодействия:

Антиациди: Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, води до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект се смекчава, когато антиацидът се прилага веднъж след розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е проучено.



Едновременно приложение на антиацид намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но няма ефект върху бионаличността на езетимиб. Тази намалена скорост на абсорбция не се счита за клинично значима.

Еритромицин: Едновременната употреба на розувастатин и еритромицин води до 20% намаление на AUC и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, причинено от еритромицин.

Ензими от системата на цитохром P450: Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Поради това не се очакват лекарствени взаимодействия в резултат от цитохром P450-медиран метаболизъм. Не се наблюдават клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоназол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

В предклинични проучвания е доказано, че езетимиб не индуцира метаболизиращи лекарствата цитохром P450 ензими. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохромите P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

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

В проучване на дванадесет здрави възрастни мъже едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) няма ефект върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време. Въпреки това, има постмаркетингови съобщения за повишено Интернационалното нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако Ростеза се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Едновременната употреба на розувастатин и перорални контрацептиви води до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се имат предвид когато се определя дозировката на перорални контрацептиви. Няма налични фармакокинетични данни за пациенти, приемащи едновременно розувастатин и ХЗТ, поради което подобен ефект не може да се изключи. Въпреки това, комбинацията е широко използвана при жени в клинични проучвания и е била добре понасяна. При клинични проучвания за взаимодействия езетимиб няма ефект върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел).

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

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



Тикагрелор: Тикагрелор може да повлияе на бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. В някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на СРК и рабдомиолиза. При едновременната употреба на тикагрелор и розувастатин се препоръчва контрол на бъбречната функция и СРК.

Други лекарствени продукти: Въз основа на данни от специфични проучвания за взаимодействия не се очаква клинично значимо взаимодействие между розувастатин и дигоксин.

При клинични проучвания за взаимодействие, езетимиб не е повлиял фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, глипизид, толбутамид или мидазолам по време на едновременно приложение. Циметидин, прилаган едновременно с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

Взаимодействия, изискващи корекция на дозата на розувастатин (вж. също Таблицата по-долу):

Когато е необходимо едновременно приложение на розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите трябва да се коригират.

Започнете с доза от 5 mg розувастатин веднъж дневно, ако очакваното повишаване на експозицията (AUC) е приблизително 2 пъти или повече. Максималната дневна доза трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да не надвишава тази на дневна доза розувастатин 40 mg, приемана без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9-кратно увеличение) и доза от 10 mg розувастатин с комбинация атазанавир/ритонавир (3,1-кратно увеличение).

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

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна на AUC* розувастатин
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1-кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1-кратно ↑
Симепревир 150 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	2,8-кратно ↑
Лопинарвир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,6-кратно ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	2,7-кратно ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно/ дасабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	2,6-кратно ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	2,3-кратно ↑
Глекапревир 400 mg/ пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2-кратно ↑



Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg за 24 часа	20 mg, еднократна доза	2-кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9-кратно ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,6-кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5-кратно ↑
Типранавир 500 mg/ ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4-кратно ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Не е наличен	1,4-кратно ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,4-кратно ↑**
Фозампренавир 700 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg три пъти дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Фенофибрат 67 mg три пъти дневно, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж дневно, 11 дни	20 mg, еднократна доза	↔
Кетоконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	28% ↓
Байкалин 50 mg три пъти дневно, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47% ↓
Регорафениб 160 mg веднъж дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	3,8-кратно ↑

*Данните, дадени като x-кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременно приложение и самостоятелно приложение на розувастатин. Данните, дадени като % промяна, представляват % разлика спрямо самостоятелното приложение на розувастатин.

Увеличението се обозначава като "↑" без промяна като "↔" намалението като "↓"

**Проведени са няколко проучвания за взаимодействия с различни дози на розувастатин, като таблицата показва най-значимото съотношение.

Комбинацията не е подходяща за начална терапия. При необходимост началото на лечението или адаптирането на дозата, трябва да се извършва само с монокомпоненти и след определяне на подходящите дози е възможно преминаване към комбинация с фиксирана доза с подходяща концентрация.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни пациенти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Ростеза е противопоказан по време на бременност и кърмене.
Жените в детеродна възраст трябва да използват подходящи контрацептивни мерки.

Бременност

Розувастатин:

Тъй като холестеролът и другите продукти на биосинтезата на холестерола са от съществено значение за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата превъзхожда предимството на лечението по време на бременност. Проучванията при животни предоставят ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на употребата на този продукт, лечението трябва да се преустанови незабавно.

Езетимиб:

Липсват клинични данни за употребата на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за употребата на езетимиб като монотерапия не са показали данни за преки или косвени вредни ефекти върху бременността, ембрио-феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Розувастатин:

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

Езетимиб:

Проучвания върху плъхове показват, че езетимиб се отделя в майчиното мляко. Не е известно дали езетимиб се секретира в кърмата при хората.

Фертилитет

Няма налични данни от клинични изпитвания за ефектите на езетимиб върху фертилитета при хора. Езетимиб не повлиява фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

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

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

Според наличните данни 1 200 пациенти са приемали комбинация от розувастатин и езетимиб в клинични проучвания. Както се съобщава в публикуваната литература, най-често срещаните нежелани реакции, свързани с комбинираното лечение с розувастатин-езетимиб при пациентите с



хиперхолестеролемия, са повишени нива на чернодробни трансаминази, стомашно-чревни проблеми и мускулни болки. Това са известни нежелани реакции на активните вещества. Въпреки това, не могат да бъдат изключени фармакодинамични взаимодействия по отношение на нежеланите реакции между розувастатин и езетимиб (вж. точка 5.2).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се класифицира по следния начин: Чести ($\geq 1/100$ до $\geq 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\geq 1/100$); Редки ($\geq 1/10\,000$ до $\geq 1/1\,000$); Много редки ($\geq 1/10\,000$); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоцитопения ²		тромбоцитопения ⁵
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток ²		свръхчувствителност (включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангионевротичен оток) ⁵
Нарушения на ендокринната система	захарен диабет ^{1,2}				
Нарушения на метаболизма и храненето		намален апетит ³			
Психични нарушения					депресия ⁵
Нарушения на нервната система	главоболие ⁴ , замаяност	парестезия ⁴		полиневропатия ² , загуба на памет ²	периферна невропатия ² , нарушения на съня (включително инсомния и кошмари) ² , замаяност ⁵ , парестезия ⁵ , миастения гравис ²
Нарушения на очите					очна миастения ²
Съдови нарушения		горещи вълни ³ , хипертония			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица ³			кашлица ² , диспнея ^{2,5}
Стомашно-	констипация ² ,	диспепсия ³ ,	панкреатит ²		



чревни нарушения	гадене ² , коремна болка ^{2,3} , диария ³ , флатуленция ³	гастроезофагична рефлуксна болест ³ , гадене ³ , сухота в устата ⁴ , гастрит			панкреатит ⁵ , констипация ⁵
Хепатобилиарни нарушения			повишени чернодробни трансаминази ²	жълтеница ² , хепатит ²	хематит ⁵ , холелитиаз ⁵ , холецистит ⁵
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус ^{2,4} , обрив ^{2,4} , уртикария ^{2,4}			синдром на Стивънс-Джонсън ² , еритема мултиформе ⁵ , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия ^{2,4}	артралгия ³ , мускулни спазми ³ , болки във врата ³ , болки в гърба ⁴ , мускулна слабост ⁴ , болка в крайниците ⁴	миопатия (включително миозит) ² , рабдомиолиза ² , лупусподобен синдром, руптура на мускул	артралгия ²	Имуномедирана некролизираща миопатия ² , увреждания на сухожилията, понякога усложнени от руптура ² , артралгия ⁵ , миалгия ⁵ , миопатия/рабдомиолиза ⁵ (вж. точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				хематурия ²	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				гинекомастия ²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения ² , умора ³	Болка в гърдите ³ , болка ³ , астения, периферен оток ⁴			



Изследвания	повишаване на ALT и/или AST ⁴	повишаване на ALT и/или AST ³ , повишаване на креатинфосфокиназата (СРК) с кръвта ³ , повишаване на гама-глутамилтрансферазата ³ , аномални изследвания на чернодробната функция ³			
-------------	--	--	--	--	--

¹ Честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, ИТМ >30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония) – за розувастатин.

² Профилът на нежеланите реакции на розувастатин е въз основа на данни от клинични проучвания и богатия постмаркетингов опит.

³ Монотерпия с езетимиб. Нежеланите реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с езетимиб (N=2 396), като честотата е по-висока в сравнение с плацебо (N=1 159).

⁴ Езетимиб, приложен заедно със статин. Нежеланите реакции са наблюдавани при пациенти, при които езетимиб е прилаган едновременно със статин (N=11 308), като честотата е по-висока в сравнение със самостоятелно приложен статин (N=9 361).

⁵ Допълнителни нежелани реакции на езетимиб, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Тъй като тези нежелани реакции са били идентифицирани от спонтанни съобщения, тяхната честота не е известна и не може да бъде направена оценка.

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

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, се наблюдава протеинурия, установена при изследване с тест-ленти и предимно тубулен произход. В определен момент по време на лечението при $<1\%$ от пациентите на 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg се наблюдават отклонения в изследванията за протеин в урината, вариращи от отрицателен резултат или следи до ++ или повече. Незначително увеличение на отклонението в посока от отрицателен резултат или следи до + се наблюдава при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно при продължителна терапия. Прегледът на данните от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит до момента не установява причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресиращо бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин, се наблюдава хематурия, но данните от клиничните изпитвания показват, че честотата ѝ е ниска.

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

Дозо-зависимо повишаване на нивата на СК се наблюдава при пациенти, приемащи розувастатин. По-голяма част от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на СК са повишени ($> 5 \times \text{ULN}$), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).



Ефекти върху черния дроб: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, дозо-зависимо повишаване на нивата на трансаминазите се наблюдава при малък брой пациенти, приемащи розувастатин. По-голямата 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).

Честотата на докладване на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (състоящи се предимно от повишени чернодробни трансаминази) е по-висока при доза от 40 mg розувастатин.

Лабораторни показатели

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

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ростеза при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.1).

Розувастатин

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

Езетимиб

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

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



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдаването на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма публикувани литературни данни за предозиране с розувастатин.

Няма специфично лечение в случай на предозиране с розувастатин.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: липидомодифициращи средства; инхибитори на HMG CoA редуктазата в комбинация с други липидомодифициращи средства.
АТС код: C10BA06

Механизъм на действие

Розувастатин

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатин е черният дроб, таргетният орган за понижаване на холестерола.

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

Езетимиб

Езетимиб принадлежи към нов клас липидопонижаващи съединения, които селективно инхибират чревната абсорбция на холестерол и свързаните с него растителни стероли. Езетимиб е перорално активен и има механизъм на действие, който се различава от другите класове съединения, понижавачи холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], прокопиони на фибриновата киселина и растителни станоли). Молекулярната мишена на езетимиб е



стероловият транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за чревното поемане на холестерола и фитостеролите.

Фармакодинамични ефекти

Розувастатин

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

Таблица 3: Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригирана средна процентна промяна спрямо изходната стойност)

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

Терапевтичен ефект се постига в рамките на 1 седмица след започване на лечението, а 90% от максималния отговор се постигат след 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига след 4-та седмица и се задържа след това.

Езетимиб

Езетимиб се локализира в покритата с власинки граница на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, което води до намаляване на доставянето на чревния холестерол до черния дроб. Статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези отделни механизми осигуряват допълнително намаляване на холестерола. В двуседмично клинично проучване при 18 пациенти с хиперхолестеролемия, езетимиб инхибира абсорбцията на чревния холестерол с 54%, в сравнение с плацебо.

Проведени са серия от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [14C]-холестерола без да повлиява върху абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинилестрадиола или мастноразтворимите витамини A и D.

Епидемиологичните проучвания установяват, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират право пропорционално на нивото на общия холестерол и LDL-C и обратно пропорционално на нивото на HDL-C.

Приложението на езетимиб със статин е ефективно за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с коронарна болест на сърцето и анамнеза за остър коронарен синдром (ACS).

Клинична ефикасност и безопасност

В 6-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово клинично проучване е оценена безопасността и ефикасността на добавяне на езетимиб (10 mg) към стабилна терапия с розувастатин, спрямо титриране за повишаване на дозата на розувастатин от 5 до 10 mg или от 10 до 20 mg (n=440). Обобщените данни показват, че езетимиб, добавен към стабилно лечение с розувастатин 5 mg или 10 mg, понижава LDL холестерола с 21%. Обратно, удвояване на дозата на



розувастатин до 10 mg или 20 mg понижаване LDL холестерола с 5,7% (15,2%, разлика между групите, $p < 0,001$). Отделно, езетимиб плюс 5 mg розувастатин намалява LDL-холестерола, повече от отколкото 10 mg розувастатин (12,3% разлика, $p < 0,001$) и езетимиб плюс 10 mg розувастатин понижават LDL холестерола повече, отколкото 20 mg розувастатин (17,5% разлика, $p < 0,001$).

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

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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с Ростеза във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинирано лечение с розувастатин и езетимиб

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

Розувастатин

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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



Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

Елиминиране

Приблизително 90% от дозата розувастатин се екскретира непроменена във фекалиите (състои се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира в урината. Приблизително 5% се екскретират непроменени в урината. Плазменият полуживот на елиминиране е приблизително 19 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава при по-високи дози. Геометрично средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариация 21,7%).

Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранный транспортер OATP-C. Този транспортер е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Линейност

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

Специални популации:

Възраст и пол

Възрастта и полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Експозицията при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия изглежда сходна или по-ниска от тази при възрастни пациенти (вж. „Педиатрична популация” по-долу).

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват приблизително 2-кратно увеличение на средната AUC и C_{max} при индивиди от азиатски произход (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) в сравнение с европейската раса. Индийците с азиатски произход показват приблизително 1,3 пъти повишение на средната AUC и C_{max} .

При популационен фармакокинетичен анализ не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката при европейската и черната раса.

Бъбречна недостатъчност

В проучване при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не повлиява плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит. Лицата с тежко увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), обаче, имат 3-кратно увеличение на плазмената концентрация и 9-кратно увеличение на концентрацията на N-дезметил метаболита в сравнение със здрави доброволци. Плазмените концентрации на розувастатин в равновесното състояние при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи, в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност

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

Няма опит при лица с резултати над 9 по скалата на Child-Pugh.

Генетичен полиморфизъм



Разпределението на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин, включва транспортни протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетични полиморфизми SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) съществува риск от повишена експозиция на розувастатин. Индивидуалните полиморфизми на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA са свързани с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотиповете SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Това специфично генотипизиране не се установява в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат такива видове полиморфизми, се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри на розувастатин при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 10 до 17 години не са напълно характеризирани. Малко фармакокинетично проучване с розувастатин (даван като таблетки) при педиатрични пациенти показва, че експозицията при педиатрични пациенти изглежда сравнима с експозицията при възрастни пациенти. В допълнение, резултатите показват, че не се очаква голямо отклонение от пропорционалността на дозата.

Езетимиб

Абсорбция

След перорално приложение езетимиб се абсорбира бързо и екстензивно се конюгира с фармакологично активен фенолен глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се проявяват в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е практически неразтворимо в подходяща за инжектиране водна среда.

Едновременният прием на храна (храни с високо съдържание на мазнини или без мазнино) не повлиява пероралната бионаличност на езетимиб. Езетимиб може да се приема със или без храна.

Разпределение

Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно до 99,7% и 88 до 92% с плазмени протеини при хора.

Биотрансформация

Езетимиб се метаболизира главно в тънките черва и черния дроб чрез конюгация с глюкуронид (фаза II реакция) с последваща жлъчна екскреция. Минимален окислителен метаболизъм (фаза I реакция) се наблюдава при всички оценявани животински видове.

Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните лекарствени производни съединения, открити в плазмата, съставляващи съответно приблизително 10 до 20% и 80 до 90% от общото лекарство в плазмата. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с данни за значително ентерохепатално рециклиране. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране

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

Специални популации:

Възраст и пол



Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), отколкото при млади пациенти (18 до 45 години). Понижението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа и млада възраст, лекувани с езетимиб. Поради това, при пациенти в старческа възраст не се налага коригиране на дозата.

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жените, отколкото при мъжете. Понижението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб. Поради това, не се налага коригиране на дозата въз основа на пола.

Бъбречна недостатъчност

След еднократна доза от 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване ($n=8$, средна стойност на $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73m²), средната стойност на AUC за общия езетимиб се повишава приблизително 1,5 пъти, в сравнение със здрави пациенти ($n=9$). Този резултат не се счита за клинично значим. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

При един допълнителен пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация и приемащ множество лекарства, включително циклоспорин) се наблюдава 12 пъти по-голяма експозиция на общия езетимиб.

Чернодробна недостатъчност

След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната стойност на AUC за общия езетимиб се повишава приблизително 1,7 пъти при пациенти с леко чернодробно увреждане (резултат 5 или 6 по скалата на Child Pugh), в сравнение със здрави пациенти. В 14-дневно проучване с многократни дози (10 mg дневно) при пациенти с умерено чернодробно увреждане (резултат 7 до 9 по скалата на Child Pugh), средната стойност на AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 4 пъти на Ден 1 и Ден 14, в сравнение с здрави пациенти. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Поради неизвестните ефекти от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (резултат по скалата на Child Pugh >9), езетимиб не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за едновременно приложение на езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти са били тези, които обикновено се свързват със статините. Някои от токсичните ефекти са били по-изразени от наблюдаваните по време на лечението само със статини. Това се дължи на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия едновременното приложение. Такива взаимодействия не са наблюдавани в клиничните проучвания. Миопатия при плъхове е наблюдавана само след излагане на дози, които са били няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти нивото на AUC за статини и 500 до 2 000 пъти нивото на AUC за активните метаболити).

В поредица от *in vivo* и *in vitro* изследвания на езетимиб, прилаган самостоятелно или едновременно със статини, не е показвал генотоксичен потенциал. Дългосрочните изследвания за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

Едновременното приложение на езетимиб и статини не е било тератогенно при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой скелетни деформации (слети гръдни и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени).



Розувастатин

Предклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични изпитвания за ефекта върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, са както следва: при проучвания за токсичност при многократно приложение хистопатологични промени на черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин, се наблюдават при мишки, плъхове и до в по-малка степен с ефекти върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това, тестикуларна токсичност се наблюдава при маймуни и кучета, при по-високи дози. Репродуктивната токсичност се наблюдава при плъхове, с намален брой на котилото, намалено тегло на котилото и оцеляване на малките, при токсични за майката дози, като системните експозиции са няколко пъти над терапевтичните нива на експозиция.

Езетимиб

Изследвания върху хроничната токсичност на езетимиб при животни не откриват целеви органи за токсичните ефекти. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg/ден), концентрацията на холестерол в кистозната жлъчка се увеличава с коефициент от 2,5 до 3,5. Въпреки това, при едногодишно проучване върху кучета с дози до 300 mg/kg/ден не се наблюдава повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни за хората не е известно. Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Езетимиб не повлиява фертилитета на мъжки или женски плъхове и е установено, че той не е тератогенен при плъхове или зайци и не засяга пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, на които са прилагани многократни дози от 1 000 mg/kg/ден. Едновременното приложение на езетимиб с ловастатин е довело до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Целулоза Микрокристална (PH 102)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Повидон K30
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Лактоза монохидрат
Хипромелоза 2910

Филмово покритие за таблетки 10 mg/ 10 mg:

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000 (E1521)
Талк (E553b)
Железен оксид, жълт (E172)



Филмово покритие за таблетки 20 mg/ 10mg:

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 4000 (E1521)

Талк (E553b)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери OPA/AL/PVC/Al.

Опаковки, съдържащи 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД,

бул. “Г. М. Димитров” № 1,

гр. София 1172, България

тел.: 02/ 962 54 54

факс: 02/ 960 37 03

e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ростеза 10 mg/10 mg филмирани таблетки - 20250118

Ростеза 20 mg/10 mg филмирани таблетки - 20250119

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

Дата на първо разрешаване: 26.03.2025



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август, 2025

