КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20210173/74
Разрешение №
BG/MA/MP - 71716-17, 16-04-2026
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Розетин 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Розетин 20 mg/10 mg филмирани таблетки

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Розетин 10 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10,40 mg *розувастатин калций* (*rosuvastatin calcium*), който е еквивалентен на 10 mg розувастатин, и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).
Розетин 20 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 20,80 mg *розувастатин калций* (*rosuvastatin calcium*), който е еквивалентен на 20 mg розувастатин, и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Помощно вещество с известно действие:
Розетин 10 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 200,50 mg лактоза монохидрат (еквивалентна на 190,47 mg лактоза, безводна).
Розетин 20 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 200,50 mg лактоза монохидрат (еквивалентна на 190,47 mg лактоза, безводна).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розетин 10 mg / 10 mg: Бежови, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 10 mm и с изпъкнало релефно обозначение "EL4" от едната им страна.
Розетин 20 mg / 10 mg: Жълти, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 10 mm и с изпъкнало релефно обозначение "EL3" от едната им страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична хиперхолестеролемия / хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХОФХ)
Розетин е показан като добавка към диетата за лечение на първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна или нефамилна) или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като заместващо лечение при възрастни пациенти, адекватно контролирани от розувастатин и езетимиб, приемани едновременно в същите дози като тези на фиксираната комбинация лекарствен продукт, но като отделни продукти.

Превенция на сърдечно-съдови инциденти
Розетин е показан за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития (вижте точка 5.1) при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), които са се повлияли в достатъчна степен от отделните вещества, прилагани едновременно в същата доза като на фиксираната комбинация лекарствен продукт, но като отделни продукти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентът трябва да е на подходяща липидо-понижаваща диета и трябва да продължи тази диета по време на лечението с Розетин.

Розетин не е подходящ за начално лечение. Започване на лечение или ако е необходимо коригиране на дозата трябва да става с монокомпоненти и след определяне на подходящите дози да се премине, ако е възможно, на фиксираната комбинация лекарствен продукт от подходящите концентрации.

Пациентът трябва да използва концентрацията, отговаряща на неговото предходно лечение.

Препоръчаната дозировка е 1 таблетка Розетин дневно.

Едновременно приложение със секвестранти на жлъчни киселини

Розетин трябва да се приема ≥2 часа преди или ≥4 часа след прием на секвестрант на жлъчни киселини (вижте точка 4.5).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на езетимиб+розувастатин при деца на възраст под 18 години все още не е установена. Наличните понастоящем 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). Комбинацията не е подходяща за начално лечение. Започване на лечение или ако е необходимо коригиране на дозата трябва да става с монокомпоненти и след определяне на подходящите дози да се премине, ако е възможно, на фиксираната комбинация лекарствен продукт от подходящите концентрации.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (5 до 6 по скалата на Child Pugh). Лечение с Розетин не се препоръчва при пациенти с умерена (7 до 9 по скалата на Child Pugh) или тежка (>9 по скалата на Child Pugh) чернодробна дисфункция (вж. Т. 4.4. и 5.2). Розетин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. т. 4.3).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане.

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

Употребата на Розетин при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Раса

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция на розувастатин (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза при пациенти с азиатски произход е 5 mg розувастатин. Фиксираната комбинация лекарствен продукт не е подходяща за начално лечение. За започване на лечение или за коригиране на дозата трябва да се използват монокомпонентни продукти.

Генетичен полиморфизъм

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

Дозировка при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия

Препоръчителната начална доза при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия е 5 mg розувастатин (вж. т. 4.4). Фиксираната комбинация лекарствен продукт

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

подходяща за начално лечение. За започване на лечение или за коригиране на дозата трябва да се използват монокомпонентни продукти.

Съпътстваща терапия
Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато Розетин 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).
Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни лекарства и, ако е необходимо, да се има предвид временно прекратяване на лечението с Розетин. В случаи, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Розетин е неизбежно, трябва внимателно да се обмислят ползата и риска от съпътстващото лечение и корекция на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

Начин на приложение
За перорално приложение.
Розетин трябва да се приема всеки ден, веднъж дневно, по едно и също време на деня, с или без храна. Таблетката трябва да се поглъща цяла с вода.

4.3 Противопоказания

- При пациенти със свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.
- По време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, неприлагащи подходящи контрацептивни мерки (вж. т. 4.6).
- При пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза, превишаващо три пъти горната граница на нормата (ГГН) (вж. т. 4.4).
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. т. 4.4).
- При пациенти с миопатия (вж. т. 4.4).
- При пациенти, приемащи едновременно комбинацията софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (вж. т. 4.5).
- При пациенти, приемащи едновременно циклоспорин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху скелетната мускулатура
Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза са съобщавани при лекувани с розувастатин пациенти при всички дози и особено при дози >20 mg.
След пускане на пазара на езетимиб са съобщавани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Въпреки това, рабдомиолиза е съобщавана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други средства, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза.
При подозиране на миопатия поради мускулни симптоми или ако такава е потвърдена от нивото на креатин фосфокиназата (КФК), Розетин, както и всички други средства, които пациентът приема едновременно, трябва незабавно да бъдат спрени. Всички пациенти, които започват лечение с Розетин, трябва да бъдат уведомени за риска от миопатия и да бъдат информирани да съобщават за необичайна мускулна болка, чувствителност или слабост (вж. точка 4.8).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Миастения гравис

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

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (КК) не трябва да се измерва след усилени упражнения или при наличие на друга причина за повишаване на КК, което може да затрудни интерпретирането на резултатите. Ако нивата на КК са значително повишени при изходното ниво (>5xГГН), е необходимо да се проведе изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на КК >5xГГН, не трябва да се започва лечение.

Преди лечението

Розетин трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори включват:

- Бъбречно увреждане.
- Хипотиреоидизъм.
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания.
- Предшестваща анамнеза за мускулна токсичност с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат.
- Злоупотреба с алкохол.
- Възраст >70 години.
- Ситуации, при които може да възникне повишаване на плазмените нива (вж. т. 4.2, 4.5 и 5.2).
- Едновременна употреба на фибрати.

При такива пациенти трябва да се обсъди съотношението на риска от лечението и възможната полза и се препоръчва клинично наблюдение. Ако нивата на КК са значително повишени при изходното ниво (>5xГГН), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават незабавно за необясними мускулни болки, слабост или спазми, особено, ако са свързани с неразположение или треска. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на КК. Лечението трябва да се спре, ако нивата на КК са значително повишени (>5xГГН) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори ако нивата на КК са ≤5xГГН). Ако симптомите отшумят и нивата на СК се нормализират, трябва да се обмисли повторното въвеждане на розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата в най-ниската доза при внимателно проследяване на пациента. Рутинното проследяване на нивата на КК при пациенти без симптоми не е необходимо.

Има много редки съобщения за имуномедиирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение със статини, включително розувастатин. ИМНМ клинично се характеризира с проксимална мускулна болка и повишени серумни нива на креатинкиназа, които персистират независимо от прекъсването на лечението със статини.

При клиничните проучвания липсват доказателства за повишени ефекти върху скелетната мускулатура при малък брой пациенти, лекувани с розувастатин и друго съпътстващо лечение. Въпреки това, е наблюдавана повишена честота на миозит и миопатия 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.

Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това не се препоръчва комбинацията на розувастатин и гемфиброзил. Ползата от допълнителни промени на липидните нива при комбинирана употреба на розувастатин с фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалните рискове при такива комбинации.

Розетин не трябва да се употребява при пациенти с остри, сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност, вторична на

рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, значителна хирургична операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни заболявания или неконтролирани гърчове).

Ефекти върху черния дроб
При контролирани проучвания за едновременно приложение при пациенти, приемащи езетимиб със статин, е наблюдавано последващо увеличение на трансаминазите (≥3 пъти горната граница на нормата [ГГН]).
Препоръчително е да се направят функционални чернодробни изследвания 3 месеца след започване на лечението с розувастатин. Лечението с розувастатин трябва да се преустанови или дозировката да се намали, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата.
При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, трябва да се лекува основното заболяване преди започване на лечение с розувастатин.
Поради неизвестните ефекти от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, при тях не се препоръчва Розетин (вж. т. 5.2).

Чернодробно заболяване и алкохол
Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, розувастатин трябва да се използва с особено внимание при пациенти, които консумират прекомерни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Ефекти върху бъбреците
При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, особено с 40 mg, е наблюдавана протеинурия, която е установена с тест-лентички и е предимно с тубуларен произход, и която е била временна или периодична в повечето случаи. Не е доказано, че протеинурията предсказва остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. т. 4.8).

Захарен диабет
Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагане на редовната грижа при диабет. Този риск, обаче, се надделява от понижаването на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, индекс на телесната маса (BMI)>30 kg/m^2, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично, според националните ръководства.
В проучването JUPITER, съобщената обща честота на захарен диабет е била 2,8% за розувастатин и 2,3% за плацебо, предимно при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l.

Интерстициална белодробна болест
Има съобщения за изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължително лечение (вж. т. 4.8). Клиничните прояви могат 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, лечението със статин трябва да се преустанови.

Протеазни инхибитори
Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обсъди ползата от понижаване на липидите чрез употреба на Розетин при пациенти с ХИВ, приемащи протеазни инхибитори и възможността за повишени плазмени концентрации на розувастатин, при започване на лечение и титриране на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с някои протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. т. 4.2 и 4.5).

Фибрати
Безопасността и ефикасността на лечението с езетимиб, прилаган заедно с фибрати, не е установена (вж. по-горе и т. 4.3 и 4.5).
При съмнения за холелитиаза при пациенти, приемащи Розетин и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и това лечение трябва да бъде преустановено (вж. т. 4.5 и 4.8).

Антикоагуланти
Интернационалното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) трябва да се проследява по необходимия начин, ако Розетин се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион (вж. т. 4.5).

Циклоспорин
Вижте точки 4.3 и 4.5.

Фузидова киселина
Розетин 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 терапия с фузидова киселина се счита за основна, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. т. 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ при възникване на симптоматика като мускулна слабост, болки или чувствителност.
Терапията със статини, може да бъде възстановена седем дни след последната доза фузидова киселина.
При изключителни обстоятелства, в които е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното прилагане на Розетин и фузидова киселина трябва да се обмисли при всеки случай и при строг медицински контрол.

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

Раса
Фармакокинетичните проучвания на розувастатин показват повишена експозиция при пациентите от азиатската раса в сравнение с европеидната раса (вж. т. 4.2, 4.3 и 5.2).

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

Розетин съдържа лактоза монохидрат и натрий
Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Противопоказани комбинации

Циклоспорин

Едновременното приложение на Розетин с циклоспорин е противопоказано поради съдържанието на розувастатин (вж. т. 4.3). При едновременно лечение с розувастатин и циклоспорин, стойностите на площта под кривата (AUC) на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

При проучване с 8 пациента след бъбречна трансплантация и креатининов клиърънс > 50 ml/min с постоянна доза циклоспорин, еднократна доза езетимиб от 10 mg е довела до 3,4 пъти (в граници от 2,3 до 7,9 пъти) увеличаване на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със стойностите при контролната група от здрави индивиди, приемащи само езетимиб при друго проучване (n = 17). В друго проучване, пациенти с бъбречна трансплантация и тежко бъбречно увреждане, приемащи циклоспорин и множество други лекарства, е била установена 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб в сравнение с контролната група, приемаща само езетимиб. В едно двупериодично кръстосано проучване при 12 здрави доброволци, прилагането на 20 mg езетимиб дневно за 8 дни с еднократна доза 100 mg циклоспорин на 7-ия ден, е довело до средно 15%-но увеличение на AUC на циклоспорин (в граници от 10% намаляване до 51% увеличаване) в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин, приложена самостоятелно. Контролирано проучване върху ефекта от едновременно приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация не е провеждано.

Комбинации, които не се препоръчват

Фибрати и други липидопонижаващи продукти

При пациенти, приемащи фенофибрат и езетимиб, лекарят трябва да е наясно за възможен риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. т. 4.4 и 4.8). При съмнения за холелитиаза при пациенти, приемащи езетимиб и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и това лечение трябва да бъде преустановено (вж. т. 4.8). Едновременното прилагане на фенофибрат или гемфиброзил слабо увеличава общата концентрация на езетимиб (съответно приблизително 1,5 и 1,7 пъти).

Едновременното приложение на езетимиб и други фибрати не е проучено. Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което да причини холелитиаза. При проучвания с животни, понякога езетимиб повишава холестерола, съдържащ се в жлъчката в жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. т. 5.3). Литогенният риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб, не може да бъде изключен.

Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно увеличение на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. т. 4.4).

Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействия не може да се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, въпреки че е възможно фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващите дози (> или равни на 1 g/дневно) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от миопатия, когато се приемат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно поради факта, че те могат да предизвикат миопатия при самостоятелно прилагане.

Протеазни инхибитори

Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременната употреба на протеазен инхибитор може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при фармакокинетично проучване при здрави доброволци, е било свързано с приблизително три- и седемкратно увеличаване съответно на AUC и C_{max} на розувастатин. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата розувастатин въз основа на очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. т. 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Инхибитори на транспортерните протеини

Розувастатин е субстрат на определени транспортерни протеини, включително чернодробно захващия транспортер OATP1B1 и ефлукс транспортера 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).

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се увеличи при комбинирана терапия на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двата) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, които са на тази комбинирана терапия.

Ако е наложителна системната терапия на фузидова киселина, лечението с розувастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също т. 4.4.

Други взаимодействия

Цитохром P450 ензими

Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Допълнително, розувастатин е слаб субстрат на тези изоензими. Поради това лекарствени взаимодействия в резултат на цитохром P450 медиирания 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).

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

Антиацид

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

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

Холестирамин

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

Антикоагуланти, антагонисти на витамин К

В проучване на дванадесет здрави възрастни мъже едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не е повлияло бионаличността на варфарин и протромбиновото време. Въпреки това има съобщения от периода след пускане на пазара за повишаване на Интернационалното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio (INR)) при пациенти, при които е добавен езетимиб към варфарин или флуиндион. Ако Розетин се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да бъде подходящо проследяван (вж. т. 4.4).

Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започване на лечение или титриране за повишаване на дозата розувастатин при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишаване на Интернационалното нормализирано съотношение (International Normalised Ra

(INR)). Прекъсване на лечението или титриране за понижаване на дозата розувастатин може да доведе до понижаване на INR. В такива случаи е желателно подходящо проследяване на INR.

Еритромицин
Едновременната употреба на розувастатин и еритромицин е довело до 20% намаление на $AUC_{(0-t)}$ и 30% понижение на C_{max} на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, причинен от еритромицин.

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

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

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

Езетимиб/розувастатин
Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб водят до 1,2-кратно увеличение на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Не могат да бъдат изключени фармакодинамични взаимодействия по отношение на нежеланите реакции между розувастатин и езетимиб (вж. т. 4.4).

Тикагрелор
Тикагрелор може да причини бъбречна недостатъчност и може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременната употреба на тикагрелор и розувастатин доведе до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на КФК и рабдомиолиза.

Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1)
Когато е необходимо да се прилага розувастатин едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, трябва да се коригира дозата на розувастатин. Започва се с доза розувастатин от 5 mg веднъж дневно, ако очакваното повишаване на експозицията (AUC) е приблизително 2 пъти или повече. Максималната дневна доза трябва да бъде коригирана така, че очакваната експозиция на розувастатин да няма вероятност да надвиши дневна доза розувастатин от 40 mg, приета без взаимодействащи лекарствени продукти, например 20 mg доза розувастатин с гемфиброзил (повишение 1,9 пъти) и 10 mg доза розувастатин с комбинация ритонавир/атазанавир (повишение 3,1 пъти).
Ако се наблюдава повишаване на AUC на розувастатин под 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се внимава, ако се увеличи дозата на розувастатин над 20 mg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Повишаване от 2 или повече пъти на AUC на розувастатин

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна на AUC на розувастатин***
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg еднократна доза	7,4-кратно ↑
Циклоспорин 75 mg до 200 mg, два пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1-кратно ↑
Даролутамид 600 mg, два пъти дневно, 5 дни	5 mg, еднократна доза	5,2-кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1-кратно ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дни	5 mg еднократна доза	3,8-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, 11 дни	10 mg, еднократна доза	2,3-кратно ↑
Глекапревир 400 mg / пибрентасвир 120 mg, веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2-кратно ↑
Лопинавир 400 mg / ритонавир 100 mg, два пъти дневно, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1-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	,.9-кратно ↑

Повишаване до 2 пъти на AUC на розувастатин

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна на AUC на розувастатин ***
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 ↑
Езетимиб, 10 mg, веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	**1,2-кратно ↑

Понижаване на AUC на розувастатин

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна на AUC на розувастатин ***
Еритромицин, 500 mg, четири пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20% ↓
Байкалин, 50 mg, три пъти дневно, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47% ↓

* Данните, посочени като х-кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременното приложение и самостоятелното приложение на розувастатин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Данните, посочени като %, представляват процентната разлика спрямо самостоятелното приложение на розувастатин.

Увеличението е представено като "↑", а намаляването като "↓".

** Някои проучвания за взаимодействие са проведени с различни дози розувастатин, като таблицата представя най-значимото съотношение.

AUC = площ под кривата;

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

Педиатрична популация
Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Розетин е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. т. 4.3). Жени с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Бременност
Няма клинични данни за приложението на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за монотерапия с езетимиб не са установили данни за директни или недиректни вредни ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. т. 5.3).
Тъй като холестеролът и другите продукти от биосинтеза на холестерола са особено важни за развитието на фетуса, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата превишава ползата от лечението по време на бременност. Проучванията при животни предоставят ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. т. 5.3). Ако пациентка забременее по време на употреба на Розетин, лечението трябва незабавно да се преустанови.

Кърмене
Изследванията при плъхове са установили, че езетимиб се отделя в кърмата при бозайниците. Не е известно дали езетимиб се отделя в човешката кърма.
Розувастатин се екскретира в кърмата на плъхове. Липсват данни за екскреция на розувастатин в човешка кърма (вж. т. 4.3).

Фертилитет
Няма налични данни от клинични проучвания за влиянието на езетимиб или розувастатин на фертилитета при хора. Езетимиб не повлиява фертилитета на мъжки или женски плъхове, но розувастатин в по-високи дози показва тестикуларна токсичност при маймуни и кучета (вж. т. 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за определяне на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при управление на превозни средства или работа 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 употреба на един от индивидуалните компоненти (езетимиб или розувастатин), могат да бъдат предизвикани и при Розетин.

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици, 10 mg дневно езетимиб е прилаган самостоятелно при 2 396 пациента, със статин при 11 308 пациента или с фенофибрат при 185 пациента.

Нежеланите реакции обикновено са били леки и преходни. Честотата на нежеланите лекарствени реакции е била сходна при езетимиб и плацебо. Също така, честотата на случаите на прекъсване на лечението поради поява на нежелано събитие е сравнима между езетимиб и плацебо.

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при употреба на розувастатин, най-общо, са леки и преходни. При контролираните клинични проучвания по-малко от 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, са прекъснали лечението поради нежелани реакции.

Според наличните данни 1 200 пациента са приемали комбинация от розувастатин и езетимиб при клинични проучвания. Както е съобщено в публикуваната литература, най-честите нежелани реакции, свързани с комбинирано лечение с розувастатин-езетимиб на пациенти с хиперхолестеролемия, са повишени нива на чернодробните трансаминази, стомашно-чревни проблеми и мускулна болка.

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 определя по следната конвенция: Много чести (≥ 1/10); 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) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо органен клас/ MedDRA	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	редки	тромбоцитопения[2]
	с неизвестна честота	тромбоцитопения[5]
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток[2]
	с неизвестна честота	свръхчувствителност (включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангионевротичен оток)[5]
Нарушения на ендокринната система	чести	захарен диабет[1,2]
Нарушения на метаболизма и храненето	нечести	намален апетит[3]
Психични нарушения	с неизвестна честота	депресия[2,5]
Нарушения на нервната система	чести	главоболие[2,4], замаяност[2]
	нечести	парестезия[4]
	много редки	полиневропатия[2], загуба на памет[2]
	с неизвестна честота	периферна невропатия[2], нарушения на съня (включително безсъние и кошмари)[2], замаяност[5], парестезия[5], миастения гравис
Нарушения на очите	с неизвестна честота	очна миастения

Съдови нарушения	нечести	горещи вълни[3], хипертония[3]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	нечести	кашлица[3]
	с неизвестна честота	кашлица[2], диспнея[2,5]
Стомашно-чревни нарушения	чести	констипация[2], гадене[2], болка в корема[2,3] диария[3], флатуленция[3]
	нечести	диспепсия[3], гастроезофагеална рефлуксна болест[3], гадене[3], сухота в устата[4], гастрит[4]
	редки	панкреатит[2]
	с неизвестна честота	диария[2], панкреатит[5], констипация[5]
Хепатобилиарни нарушения	редки	повишени чернодробни трансаминази[2]
	много редки	жълтеница[2], хепатит[2]
	с неизвестна честота	хепатит[5], холелитиаза[5], холецистит[5]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	нечести	пруритус[2,4], обрив[2,4], уртикария[2,4]
	с неизвестна честота	синдром на Стивънс-Джонсън[2], еритема мултиформе[5], лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	чести	миалгия [2,4]
	нечести	артралгия[3], мускулни спазми[3], болки във врата[3], болки в гърба[4], мускулна слабост[4], болка в крайниците[4]
	редки	миопатия (включително миозит)[2], рабдомиолиза[2], лупус-подобен синдром, мускулна руптура
	много редки	артралгия[2]
	с неизвестна честота	имуномедиирана некротизираща миопатия[2], увреждания на сухожилията, понякога усложнени от руптура[2], артралгия[5], миалгия[5], миопатия/рабдомиолиза[5] (вж. т. 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	много редки	хематурия[2]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	много редки	гинекомастия[2]
Изследвания	чести	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ[4]
	нечести	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ[3], повишаване на креатин-фосфокиназата в кръвта (КФК)[3], повишаване на гама-глутамилтрансферазата[3], анормални изследвания на чернодробната функция[3]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	астения[2], умора[3]
	нечести	болка в гърдите[3], болка[3], астения[4], периферен оток[4]
	с неизвестна честота	оток[2], астения[5]

[1] Честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно ≥ 5.6 mmol/l, индекс на телесната маса (BMI) > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония) - за розувастатин.

[2] Профилът на нежелани реакции на розувастатин е въз основа на данни от клинични проучвания и богатия опит от периода след пускане на пазара.

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

[4] Едновременно прилагане на езетимиб 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 с прилагането на статин самостоятелно (N=9 361).

[5] Допълнителни нежелани реакции на езетимиб, които са съобщавани след пускане на пазара (при едновременно приемане със или без статини).

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

Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с розувастатин, е била наблюдавана протеинурия, която е установена с тест-лентички и е предимно с тубуларен произход. В определени моменти от лечението, при < 1% от пациентите, лекувани с 10 и 20 mg са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат до ++ или повече. Незначително отклонение (от отрицателен резултат до +) е наблюдавано при доза от 20 mg. В повечето случаи протеинуриятa намалява или отзвучава спонтанно при продължаване на лечението. От прегледа на данните от клиничните проучвания и опита след пускане на пазара до сега, не е установена причинна връзка между протеинуриятa и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

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

Ефекти върху скелетната мускулатура

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

Свързано с дозата повишаване на нивата на креатинкиназа (КК) е наблюдавано при пациенти, приемащи розувастатин, като голяма част от случаите са били леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на КК са увеличени (>5xГГН), лечението трябва да се преустанови (вж. т. 4.4).

Ефекти върху черния дроб

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

Следните нежелани реакции са били съобщавани при някои статини:

- Сексуална дисфункция.
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. т. 4.4).

Лабораторни показатели

В контролирани клинични проучвания на монотерапия честотата на клинично значимите повишения в серумните трансаминази (АЛАТ и/или АСАТ > 3х ГГН, 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 едновременно с езетимиб и статин, и 0,4% при пациенти, лекувани само със статин. Тези повишения са били асимптоматични, без да са били свързани с холестаза, като са се върнали към изходните нива след прекъсване на лечението или при продължаване на лечението (вж. т. 4.4).

В клинични проучвания е съобщавана креатинфосфокиназа (КФК) >10Х ГГН при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, лекувани само с езетимиб, спрямо 1 от 786 (0,1%) пациенти, приемащи

плацебо, и при 1 от 917 (0,1 %) пациенти, лекувани едновременно с езетимиб и статин спрямо 4 от 929 (0,4%) пациента, приемащи само статин. Не е имало увеличаване на случаите на миопатия или рабдомиолиза, свързани с езетимиб, в сравнение със съответната контролна група (плацебо или само статин) (вж. т. 4.4).

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

Розувастатин:
Повишаване на креатинкиназата >10Х ГГН и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в 52-седмично клинично проучване на деца и юноши в сравнение с възрастни. От друга страна профилът на безопасност на розувастатин при деца и юноши е сходен с този при възрастни.

Езетимиб:
При проучване, включващо юноши (6 до 10-годишна възраст), пациенти с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия (n = 138), повишение на АЛАТ и/или АСАТ (> 3 х ГГН, последователно) е наблюдавано при 1,1% (1 пациент) от пациентите, приемащи езетимиб, в сравнение с 0% в плацебо групата. Няма увеличение на КФК (> 10Х ГГН). Не са съобщавани случаи на миопатия.
При отделно проучване, включващо юноши (10 до 17-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n = 248), повишение на АЛАТ и/или АСАТ (> 3 х ГГН, последователно) е наблюдавано при 3% (4 пациенти) от пациентите, приемащи езетимиб/симвастатин, в сравнение с 2% (2 пациента) от групата на монотерапия със симвастатин; тези данни са били съответно 2% (2 пациента) и 0% за повишаване на КФК (≥ 10Х ГГН). Не са съобщавани случаи на миопатия.
Тези изпитвания не са били предназначени за сравнение на редките нежелани лекарствени реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение.

Езетимиб
В клинични проучвания приложението 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 е било добре поносимо. При животни не е наблюдавана токсичност след прилагане на еднократна перорална доза от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.
Докладвани са само няколко случаи на предозиране с езетимиб: повечето не са били свързани с нежелани събития. Съобщаваните нежелани реакции не са били сериозни.

Розувастатин
Няма публикувани литературни данни за предозиране с розувастатин. Няма специфично лечение в случай на предозиране с розувастатин. Чернодробната функция и нивата на КК трябва да се проследяват. Малко вероятно е хемодиализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, Комбинация от други липидомодифициращи средства;
ATC code: C10BA06.

Механизъм на действие
Плазменият холестерол се получава от чревна абсорбция и ендогенен синтез. Розетин съдържа езетимиб и розувастатин, две липидо-понижаващи съединения с допълващи механизми на действие. Розетин намалява повишения общ холестерол (общ С), LDL-C, аполипопротеин В (Apo B), триглицериди (ТГ) и не-HDL-C и увеличава липопротеините с висока плътност (HDL-C) чрез двойно инхибиране на усвояването и синтеза на холестерол.

Езетимиб
Езетимиб принадлежи към нов клас съединения, намаляващи липидите, които селективно инхибират интестиналната абсорбция на холестерол и близки стероли от растителен произход. Езетимиб е перорално активен и има механизъм на действие, който се различава от този на другите класове холестерол-понижаващи съединения (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибриновата киселина и растителни станоли). Молекулната цел на езетимиб е стерол транспортера, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който отговаря за обратното поемане в тънките черва на холестерол и фитостероли.

Розувастатин
Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростно ограничаващ ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А до мевалонат, прекурсор на холестерола. Първичното място на действие на розувастатин е черния дроб, който е таргетен орган за понижаване на холестерола.
Розувастатин повишава броя на чернодробните LDL-рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва захващането и катаболизма на LDL и потиска чернодробния синтез на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

Фармакодинамични ефекти
Езетимиб
Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, като по този начин намалява транспортирането на холестерол от тънките черва към черния дроб; статините понижават синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези различни механизми осигуряват допълнително понижаване на холестерола. В 2-седмично клинично проучване на 18 пациента с хиперхолестеролемия, езетимиб е инхибирал интестиналната абсорбция на холестерол до 54% в сравнение с плацебо.
Проведена е поредица от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [^{14}C]-холестерол без да повлиява абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерон, етинил естрадиол или мастно разтворимите витамини А и D.
Епидемиологични проучвания са установили, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират правопропорционално от нивата на общия-С и LDL-С и обратнопропорционално от нивата на HDL-C.
Приложението на езетимиб със статин е ефективно за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за събитие, свързано с остър коронарен синдром (ОКС).

Розувастатин
Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол, триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също понижава ApoB, не-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и повишава Apo A-I (вж. Таблица 2). Розувастатин понижава също и съотношенията на LDL-C/HDL-C, общия C/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1.

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

Доза	N	LDL-C	Общ-C	HDL-C	три-глице-риди	не-HDL-C	АроВ	АроА-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 наблюдава до 1 седмица след започване на лечението и 90% от максималния отговор се достига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се достига до 4 седмици и се поддържа след това.

Клинична ефикасност и безопасност

Езетимиб

В клинични проучвания с контролни групи, езетимиб, като монотерапия или едновременно със статин значително намалява общия С, LDL-C, Apo B и ТГ и повишава HDL-C при пациенти с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 769 пациенти с хиперхолестеролемия, които вече получават монотерапия със статини, и които не са били на целевото ниво на Националната Образователна Програма срещу Холестерола (National Cholesterol Education Program, NCEP) за LDL-C (2.6 - 4.1 mmol/l [100-160 mg/dl], в зависимост от изходните характеристики) са рандомизирани да получават езетимиб 10 mg или плацебо в допълнение към текущата им терапия със статини.

Сред лекуваните със статини пациенти, които не са били на целевата стойност на LDL-C на изходно ниво (~ 82%), значително повече пациенти, приемащи рандомизирано езетимиб, са постигнали своята целева стойност на LDL-C в крайната точка на проучването в сравнение с пациентите, рандомизирани на плацебо, съответно 72% и 19%. Съответните намаления на LDL-C се различават съществено (съответно 25% и 4% за езетимиб спрямо плацебо). В допълнение, езетимиб, добавен към продължаващата терапия със статини, значително намалява общия С, Apo B, TG и повишава HDL-C в сравнение с плацебо. Езетимиб или плацебо, добавени към терапията със статини, намаляват средно С-реактивния протеин съответно с 10% или 0% спрямо изходното ниво.

В 2, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания при 1719 пациенти с първична хиперхолестеролемия, езетимиб 10 mg значително понижава общия С (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) , и TG (8%) и повишава HDL-C (3%) в сравнение с плацебо. В допълнение, езетимиб няма ефект върху плазмените концентрации на мастноразтворимите витамини A, D и E, няма ефект върху протромбиновото време и, подобно на други липидопонижаващи средства, не уврежда производството на адренокортикален стероиден хормон.

Розувастатин

Розувастатин е ефективен при възрастни лица с хиперхолестеролемия, със и без хипертриглицеридемия, независимо от раса, пол или възраст и при специални популации като диабетици или пациенти с фамилна анамнеза за хиперхолестеролемия.

Обобщените данни за фаза III показват, че розувастатин е ефективен при лечението на по-голямата част от пациентите с хиперхолестеролемия от тип IIa и IIb (среден изходен LDL-C около 4.8 mmol/l) до признатите целеви стойности, съдържащи се в насоките на Европейското дружество по атеросклероза (EAS; 1998); около 80% от пациентите, лекувани с 10 mg, са достигнали целевите стойности на EAS за нивата на LDL-C (<3 mmol / l).

В голямо проучване, 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са получили розувастатин 20 – 80 mg при форсирано титруване. Всички дози показват благоприятен ефект върху липидните параметри и лечението за постигане на целевите стойности. След титруване до дневна доза от 40 mg (12 седмици лечение), LDL-C е намален с 53%. 33% от пациентите са достигнали целевите стойности на European Atherosclerosis Society (EAS) за нивата на LDL-C (<3 mmol / l).
При открито проучване с форсирано титруване, 42 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия бяха оценени по тяхната реакция към медикаментозно лечение с разувастатин 20 - 40 mg. В общата популация средното намаление на LDL-C е 22%.

Комбинация от езетимиб и розувастатин
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 розувастатин от 5 до 10 mg или от 10 до 20 mg (n=440). Обобщените данни показват, че добавянето на езетимиб към стабилен розувастатин 5 mg или 10 mg понижава LDL холестерола с 21%. Обратно, удвоена доза розувастатин от 10 mg до 20 mg понижава LDL холестерола с 5,7% (15,2% разлика между групите, p <0,001). Отделно, езетимиб плюс 5 mg розувастатин понижава LDL холестерола повече, отколкото 10 mg розувастатин (12,3% разлика, p <0,001), а езетимиб плюс 10 mg розувастатин понижава LDL холестерола повече, отколкото 20 mg розувастатин (17,5% разлика, p <0,001).
В едно рандомизирано, отворено, 12-седмично проучване са изследвани нивата на понижаване на LDL във всяка лекувана група (езетимиб+розувастатин 10 mg / 10 mg, 10 mg / 20 mg, 10 mg / 40 mg, 10 mg / 80 mg). Понижаването от изходното ниво с комбинация на ниска доза розувастатин е било 59,7%, значително по-голямо в сравнение с комбинация на ниска доза симвастатин, 55,2% (p<0,05). Лечението с комбинация на висока доза розувастатин е понижило LDL холестерола с 63,5% в сравнение с понижение от 57,4% при комбинация на висока доза симвастатин (p<0,001).

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма съществено фармакокинетично взаимодействие между 2-та компонента на този лекарствен препарат с фиксирана доза.
Средните стойности на AUC и C_{max} за общия езетимиб и разувастатин не се различават между групите за монотерапия и едновременното приложение на розувастатин 10 mg и езетимиб 10 mg.

Абсорбция
Езетимиб
След перорален прием езетимиб се абсорбира бързо и екстензивно се конюгира до фармакологично активния фенолен глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е на практика неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.
Едновременно приемане на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма ефект върху пероралната бионаличност на езетимиб при прилагане под формата на таблетки от 10 mg. Езетимиб може да се приема с или без храна.

Розувастатин
Максималните концентрации на розувастатин в плазмата се постигат приблизително 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Разпределение

Езетимиб

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

Розувастатин

Розувастатин се поема екстензивно от черния дроб, който е основното място за синтезиране на холестерола и LDL-C клиърънса. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 L. Розувастатин се свързва приблизително 90% с плазмените протеини, предимно с албумин.

Биотрансформация

Езетимиб

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

Розувастатин

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450-обусловения метаболизъм. CYP2C9 е основният изоензим, който участва, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са N-десметил- и лактонови метаболити. N-десметиловия 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

Езетимиб

След перорално приложение на [^{14}C]-езетимиб (20 mg) на хора, общият езетимиб е отчетен, че е приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност е била открита съответно във фекалиите и урината след 10-дневен период на изследване. След 48 часа не се установява радиоактивност в плазмата.

Розувастатин

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

Линейност

Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на дозата. Няма промяна на фармакокинетичните параметри след многократно дневно дозиране.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Езетимиб

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

След еднократна доза 10 mg езетимиб при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (5 или 6 по скалата на Child-Pugh), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително с 1,7 пъти в сравнение със здрави индивиди. В едно 14-дневно проучване с многократно дозиране (10 mg дневно) при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (7 или 9 по скалата на Child-Pugh), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително 4 пъти на 1-вия и 14-тия ден в сравнение със здрави доброволци. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. Поради неизвестните ефекти от увеличената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност (>9 по скалата на Child-Pugh) не се препоръчва езетимиб при тези пациенти (вж. т. 4.4).

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

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

Розувастатин
В проучване при индивиди с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на N-десметиловия метаболит. Лицата с тежко увреждане (Cl_{Cr} < 30 ml/min) са имали 3-кратно увеличение на плазмените концентрации и 9-кратно увеличение на концентрациите на N-десметиловия метаболит в сравнение със здрави доброволци. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са били 50% по-високи в сравнение със тези при здрави доброволци.

Възраст и пол
Езетимиб
Плазмените концентрации на общия езетимиб при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) са около 2 пъти по-високи в сравнение с тези при млади пациенти (18 до 45 години). Понижението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними при пациенти в старческа възраст и млади пациенти, лекувани с езетимиб. Поради това не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.
Плазмените концентрации на общия езетимиб са леко по-високи (приблизително 20%) при жените от тези при мъжете. Понижението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними при мъже и жени, лекувани с езетимиб. Поради това не се налага корекция на дозата въз основа на пола.

Розувастатин
Възрастта или полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни.

Раса
Розувастатин
Фармакокинетичните проучвания показват приблизително 2 пъти увеличение на средната C_{max} и C_{max} при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци) в

сравнение с европеидната раса; индийците с азиатски произход показват приблизително 1,3 пъти увеличение на средната AUC и C_{max}. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма клинично значими разлики във фармакокинетиката при европеидната и черната раса.

Генетичен полиморфизъм
Розувастатин
Диспозицията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин, включва транспортерните протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетичен полиморфизъм на SLC01B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) съществува риск от повишена системна експозиция на розувастатин. Индивидуален полиморфизъм на SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA е свързан с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотиповете SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Това специфично генотипизиране не е установено в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Педиатрична популация
Езетимиб
Фармакокинетиката на езетимиб е сходна при деца ≥ 6 години и възрастни. Фармакокинетичните данни при педиатричната популация <6-годишна възраст не са налични. Клиничният опит при педиатрични пациенти и юноши включва пациенти с HoFH, HeFH или ситостеролемия.

Розувастатин
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 (прилаган под формата на таблетки) при 18 педиатрични пациенти са показали, че експозицията при педиатрични пациенти изглежда сравнима с експозицията при възрастни пациенти. В допълнение, резултатите показват, че не се очакват големи отклонения спрямо пропорционалността на дозата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В проучвания с едновременно прилагане на езетимиб и статини, наблюдаваните токсични ефекти по същество са били тези, които се свързват със статините. Някои от токсичните ефекти са били по-изразени в сравнение с наблюдаваните при лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия при едновременно лечение. Такива взаимодействия не са наблюдавани в клинични проучвания. Миопатия при плъхове е настъпвала само след експозиция на дози няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти AUC при статините и 500 до 2 000 AUC за активните метаболити).
Едновременното приложение на езетимиб и статини не е било тератогенно при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой случаи на скелетни деформации (сливане на гръдните и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени).
В поредица *in vivo* и *in vitro* изследванията на езетимиб, прилаган самостоятелно или едновременно със статини, не се е изявил генотоксичен потенциал.

Езетимиб: Проучванията при животни относно хроничната токсичност на езетимиб не са установили таргетни органи за токсични ефекти. При кучета, лекувани с езетимиб 4 седмици (≥ 0,03 mg/kg/дневно), концентрацията на холестерол в жлъчния мехур се е увеличила 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, в проучване с продължителност от една година при кучета, на които са давани дози 300 mg/kg/дневно, не е била наблюдавана повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни по отношение на хора не е известно. Литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб не може да бъде изключен.
Дългосрочните изследвания за канцерогенност на езетимиб са били отрицателни.
Езетимиб не е повлиял фертилността на мъжки и женски плъхове, нито е бил установен тератогенен ефект при плъхове или зайци, нито е повлиял пренаталното или постнаталното

развитие. Езетимиб преминава през плацентата при бременни плъхове и зайци, на които са прилагани многократни дози от 1 000 mg/kg/дневно.
Едновременното прилагане на езетимиб с ловастатин е довело до ембриолетални ефекти.

Розувастатин: Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал. Специфични изследвания за ефектите 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 следните: в изследванията за токсичност, при повторно прилагане се наблюдават хистопатологични чернодробни промени, вероятно дължащи се на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-малка степен с ефекти на жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Допълнително, при по-високи дози се наблюдава тестикуларна токсичност при маймуни и кучета. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намаления размер на котилото, теглото и преживяемостта на малките, се наблюдава при дози, токсични за майката, при които системната експозиция е била няколко пъти над терапевтичната експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (E460)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E572)
Повидон K 30 (E1201)
Кроскармелоза натрий (E468)
Натриев лаурилсулфат (E514)
Лактоза монохидрат
Хипромелоза

Обвивка
Опадрай Бежово (10 mg/10 mg):
- Хипромелоза (E464)
- Титанов диоксид (E171)
- Макрогол 4000 (E1521)
- Железен оксид, жълт (E172)
- Талк (E553b)

Вивакоут Жълто (20 mg/10 mg):
- Хипромелоза (E464)
- Титанов диоксид (E171)
- Талк (E553b)
- Макрогол 4000 (E1521)
- Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Данни за опаковката

Розетин 10 m/10 mg филмирани таблетки
Опаковки от 10, 15, 30, 60, 90 и 100 филмирани таблетки в блистер от студено формовано фолио (OPA/AL/PVC/Al).

Розетин 20 mg/10 mg филмирани таблетки
Опаковки от 30, 60, 90 и 100 филмирани таблетки в блистер от студено формовано фолио (OPA/AL/PVC/Al).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Розетин 10 mg/10 mg: Рег. № 20210173
Розетин 20 mg/10 mg: Рег. № 20210174

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

Дата на първо разрешаване: 24.06.2021 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06.04.2026 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *