КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20190091192
Разрешение №
BG/MA/MP - 72089-90 13-06-2026
Одобрение № ...../.....

Розувастатин Виатрис 10 mg филмирани таблетки
Rosuvastatin Viatris 10 mg film-coated tablets

Розувастатин Виатрис 20 mg филмирани таблетки
Rosuvastatin Viatris 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Розувастатин Виатрис 10 mg филмирани таблетки
Всяка таблетка съдържа розувастатин калций, съответстващо на 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*).

Розувастатин Виатрис 20 mg филмирани таблетки
Всяка таблетка съдържа розувастатин калций, съответстващо на 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*).

Помощни вещества с известно действие
Лактоза:
Всяка филмирана таблетка от 10 mg съдържа 25,84 mg лактоза.
Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 51,68 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

10 mg: розова, кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка с диаметър 5,55 mm, с релефно обозначение "M" от едната страна и "RS1" от другата страна.

20 mg: розова, кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка с диаметър 7,14 mm, с релефно обозначение "M" от едната страна и "RS2" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на терапията, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението. Изборът на дозировка се определя от индивидуално според целите на лечението и отговорът на пациента към лечението, като се използват препоръките на съвременните консенсусни ръководства.

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

Лечение на хиперхолестеролемия
Препоръчваната начална доза е 5 mg или 10 mg веднъж дневно, както при пациенти не приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза. Изборът на началната доза зависи от нивото на серумния холестерол и бъдещия сърдечно-съдов риск, както и от потенциалния риск от поява на нежелани реакции (вж. по-долу). При необходимост, дозата може да се коригира, като се премине на следващото дозово ниво след 4 седмици (вж. точка 5.1). Предвид повишената честота на съобщаване на нежелани реакции при доза от 40 mg, в сравнение с по-ниските дози (вж. точка 4.8), крайно титриране до максималната доза от 40 mg трябва да се предприема само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечно-съдов риск (особено тези с фамилна хиперхолестеролемия), които не достигат желаното ниво на холестерол при лечение с 20 mg и при които ще се прави рутинно проследяване в хода на лечението (вж. точка 4.4). При започване на лечение с 40 mg се препоръчва наблюдение на пациента от специалист.

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

Педиатрична популация
Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

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

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

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

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия
При деца на възраст 6 до 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно.

Препоръчва се начална доза от 5 до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от възрастта, тегло[illegible] предшестващата употреба на статини. Титриране до максималната доза от 20 mg веднъж дневно трябва да се извършва съобразно индивидуалния отговор и поносимостта при педиатрични пациенти, както се препоръчва в препоръките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и юноши[illegible]

да се започне лечение с розувастатин; диетата трябва да се продължи по време на лечението с розувастатин.

Има ограничен опит с дози различни от 20 mg при тази популация.

Деца по-малки от 6 години
Безопасността и ефикасността на употребата при деца по малки от 6 години не са проучвани. Следователно, Розувастатин Виатрис не се препоръчва за употреба при деца по-малки от 6 години.

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

Дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност
При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозите. При пациенти с умерено бъбречно увреждане препоръчваната начална доза е 5 mg (креатининов клиренс < 60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на Розувастатин Виатрис е противопоказана за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Дозиране при пациенти с чернодробно увреждане
Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh ≤ 7. Въпреки това, повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се обмисли извършването на оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма опит при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Розувастатин Виатрис е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Раса
При пациенти от азиатската раса е наблюдавана повишена системна експозиция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчваната начална доза при пациенти от азиатски произход е 5 mg. При тези пациенти е противопоказано приложение на доза от 40 mg.

Генетичен полиморфизъм
Показано е, че генотипове SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA са свързани с повишаване на експозицията на розувастатин. За пациентите, за които е известно, че са с генотип c.521CC или c.421AA, се препоръчва половината от обичайно препоръчваната доза и максимална еднократна дневна доза от 20 mg розувастатин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Дозиране при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия
При пациенти с предразполагащи фактори за развитите на миопатия препоръчваната начална доза е 5 mg (вж. точка 4.4).

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

Съпътстваща терапия
Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин, поради взаимодействия с тези транспортерни протеини (напр. циклоспорин и някои протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир, 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 прекъсване на терапията с розувастатин. В ситуации, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежно, ползата и риска от съпътстващата

терапия и корекции на дозата на розувастатин трябва внимателно да се обмислят (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Розувастатин Виатрис е противопоказан:
- при пациенти със свръхчувствителност към розувастатин или някое от помощните вещества.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумните трансаминази три пъти над горната граница на нормата.
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- при пациенти с миопатия.
- при пациенти, приемащи едновременно комбинация от софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин.
- по време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки.

Дозата от 40 mg е противопоказана при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:
- умерено по степен бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min).
- хипотиреоидизъм.
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания.
- анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друго лекарство от групата на HMG-CoA редуктазни инхибитори или с фибрат.
- злоупотреба с алкохол.
- състояния, при които може да се повишат плазмените нива.
- лица от азиатската раса.
- съпътстващо лечение с фибрати.

(вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху бъбреците

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

Ефекти върху скелетна мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и по-рядко, рабдомиолиза, са съобщавани при всички пациенти, лекувани с розувастатин, при приложение на всички дозови режими, особено при дози > 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използването на езетимиб в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо внимание при комбинираното им използване. Както при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, докладваната честота на рабдомиолиза, асоциирана с розувастатин при постмаркетинговата употреба, е по-висока при дозировка от 40 mg.

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

Измерване на креатинкиназа

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

Преди лечението

Както и други HMG-CoA редуктазни инхибитори, розувастатин трябва да бъде предписван с повишено внимание при пациенти, за които са налице фактори, предразполагащи развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:
- бъбречно увреждане.
- хипотиреоидизъм.
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване.
- установена мускулна токсичност към друг HMG-CoA редуктазен инхибитор или фибрати.
- злоупотреба с алкохол.
- възраст > 70 години.
- състояния, при които може да се наблюдава покачване на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).
- едновременно приложение на фибрати.

При подобни пациенти трябва да се има предвид риска от лечението във връзка с възможните ползи, като се препоръчва клинично наблюдение. Ако изходните нива на СК са значително повишени (> 5xULN), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите се задължават незабавно да докладват необяснима мускулна болка, усещане за слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивата на СК са значително повишени (> 5xULN) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори ако нивата на СК са < 5xULN). Ако симптомите изчезнат и нивата на СК се нормализират, може да се обмисли за повторно лечение с Розувастатин Виатрис или алтернативен HMG-CoA редуктазен инхибитор в най-ниска доза и под внимателно наблюдение. Рутинно наблюдение на нивата на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

Има много редки доклади за имуномедиирана некротизираща миопатия (IMNM) по време на или след спиране на лечението със статините, включително розувастатин. IMNM клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серума креатинкиназа, която персистира въпреки преустановяване на лечението със статин.

При клиничните изпитвания не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган като друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано, обаче, при пациенти, получаващи други HMG-CoA редуктазни инхибитори заедно с производните на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимикотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои HMG-CoA редуктазни инхибитори. Поради това, комбинацията между Розувастатин Виатрис и гемфиброзил не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на Розувастатин Виатрис и фибрати или ниацин, трябва да бъде внимателно оценена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При едновременно приложение на фибрати, лечението с дози от 40 mg е противопоказано (вж. точки 4.5 и 4.8).

Розувастатин Виатрис не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на фузидова киселина за системно приложение се счита за основно, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако изпитват симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост. Лечението със статини може да бъде подновено седем дни след последната доза на фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, когато е необходима продължителна употреба на фузидова киселина за системно приложение, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Розувастатин Виатрис и фузидова киселина трябва да се прецени индивидуално, и под строг медицински контрол.

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

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

Ефекти върху черния дроб

Както при други HMG-CoA редуктазни инхибитори, Розувастатин Виатрис трябва внимателно да се прилага при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или са имали заболява черния дроб.

Препоръчително е да се направят функционални изследвания на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Розувастатин Виатрис трябва да бъде преустановен или дозата намалена, ако нивото на серумните трансаминази надвишава три пъти горната граница на норма. Докладваната честота за сериозни чернодробни увреди (включващи основно увеличени чернодробни трансаминази) при постмаркетинговата употреба, е по-висока при дозировка от 40 mg.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при пациентите от азиатската раса е налице по-висока експозиция в сравнение с тези от европеидната раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

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 прецени както ползата от понижаване на липидите чрез употреба на розувастатин при пациенти с HIV които приемат протеазни инхибитори, така и потенциала за повишена концентрация на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с определени протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точки 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Клиничните прояви 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, терапията със статии трябва да бъде преустановена.

Захарен диабет

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

В проучването JUPITER, съобщената обща честота на захарен диабет е била 2,8 % за розувастатин и 2,3 % за плацебо, главно при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/1.

Педиатрична популация

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

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

Помощни вещества

Розувастатин Виатрис филмирани таблетки съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху розувастатин

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

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

Протеазни инхибитори
Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран лекарствен продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) по време на едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци, се асоциира с приблизително трикратно и седемкратно нарастване на AUC и C_{max} на розувастатин, съответно. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори, може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата на розувастатин, на база очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи лекарствени продукти
Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

На база на данните от проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не се очаква значимо фармакокинетично взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващи дози (> или равно на 1 g/ден) на ниацин (никотинова киселина), повишават риска от поява на миопатия, когато се комбинират с HMG-CoA редуктазни инхибитори, най-вероятно защото те могат да предизвикат миопатия при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременен прием на фибрат (вж. точки 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

Езетимиб
Едновременният прием на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2 пъти повишение на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб, което да има за резултат нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Антиацид
Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с около 50 %. Този ефект е бил отслабен, когато антиацида е даван 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

Еритромицин

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Едновременният прием на розувастатин и еритромицин е довел до 20 % намаление на AUC и 30 % намаление на C_{max} на розувастатин. Това взаимодействие може да бъде предизвикано от повишения чревен мотилитет, вследствие на приема на еритромицин.

Цитохром P450 ензими
Данните от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. В допълнение, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, лекарствени взаимодействия, резултат от цитохром P450-медииран 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).

Тикагрелор
Тикагрелор инхибира транспортера BCRP, причинявайки 2,6-кратно увеличение на AUC на розувастатин, което може да доведе до повишен риск от миопатия. Трябва да се обмислят ползите от превенцията на големи нежелани сърдечно-съдови събития чрез употребата на розувастатин и рисковете, свързани с повишените плазмени концентрации на розувастатин. В някои случаи едновременното приложение на розувастатин и тикагрелор води до намалена бъбречна функция, повишени нива на CPK и рабдомиолиза.

Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1)
Когато е необходимо да се прилага Розувастатин Виатрис едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на Розувастатин Виатрис трябва да се коригират. Започва се с доза на Розувастатин Виатрис от 5 mg веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на Розувастатин Виатрис трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин няма вероятност да надвиши тази на 40 mg дневна доза Розувастатин Виатрис, приет без взаимодействащи лекарствени продукти, напр. доза от 20 mg Розувастатин Виатрис с гемфиброзил (1,9 пъти повишение) и доза от 10 mg Розувастатин Виатрис с комбинация ритонавир/атазанавир (3,1 пъти повишение).

Ако се наблюдава, че лекарствен продукт повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се подхожда с внимание, ако дозата на Розувастатин Виатрис се повиши над 20 mg.

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна в AUC на розувастатин***
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	2,7 пъти ↑
Момелотиниб 200 mg веднъж дневно за 6 дни	10 mg, еднократна доза	2,7-пъти ↑
Тикагрелор 90 mg два пъти дневно за 2 дни	10 mg, едновкратна доза	2,6-пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно/дазабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	2,6 пъти ↑
Терифлуномид, лефлуномид	Не е налична	2,5 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 17 дни	20 mg веднъждневно,7 дни	2,1 пъти ↑
Капматиниб 400 mg два пъти на ден	10 mg, еднократна доза	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, еднократна доза	2 пъти ↑
Фостаматиниб 100 mg два пъти на ден	20 mg, еднократна доза	2,0 пъти ↑
Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	10 mg еднократна доза	1,9 пъти ↑
Тафамидис 61 mg два пъти дневно на ден 1 и 2, последвано от веднъж дневно на ден 3 до 9	10 mg, еднократна доза	2,0 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑
Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна в AUC на розувастатин***
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 7 дни	10 mg веднъждневно,7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти на ден, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти на ден	Не е наличен	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg веднъждневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**
Понижаване на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна в AUC на розувастатин***
Еритромицин 500 mg четири пъти на ден, 7	80 mg, еднократна доза	40%

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна в AUC на розувастатин***
дни		
Баикалин 50 mg три пъти на ден, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47% ↓

* Данните, посочени като x пъти промяна, представят просто съотношение между едновременно приложение и приложение на розувастатин самостоятелно. Данните, посочени като % представят процента разлика спрямо самостоятелното приложение на розувастатин.
Повишаването е представено като " ↑ ", понижението като " ↓ ".
** Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки розувастатин, таблицата представя най-значимото съотношение
AUC = площ под кривата

Следните лекарствени продукти/комбинации на оказват клинично значим ефест върху AUC на розувастиитин при едновременно приложение: Алеглитазар 0,3 mg приложение за 7 дни; Фенофибрат 67 mg 7 дни приложение три пъти на ден; Флуконазол 200 mg 11 дни приложение веднъж дневно; Фозампревир 700 mg/ритонавир 100 mg 8 дни приложение два пъти на ден; Кетоконазол 200 mg 7 дни приложение два пъти на ден; Рифампин 450 mg 7 дни приложение веднъж дневно; Силимарин 140 mg 5 дни приложение три пъти на ден.

Ефект на розувастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Антагонисти на витамин К
Подобно на други HMG-CoA редуктазни инхибитори, започването на лечение с розувастатин или титрирането за увеличение на дозата му при пациенти, приемащи едновременно антагонисти на витамин К (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти), може да доведе до повишение на международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR). Прекъсването на лечението или титриране за намаляване на дозата на розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ)
Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви, е довел до повишава на етинил естрадиол и норгестрел, съответно с 26 % и 34 %. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма налични фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и ХЗТ, поради което подобен ефект не може да бъде изключен. Въпреки това, тази комбинация е широко прилагана при жени в клинични изпитвания и е била добре толерирана.

Други лекарствени продукти

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

Фузидова киселина
Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременна употреба на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) все още е неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ако терапията с фузидова киселина за системно приложение е необходима, лечението с розувастатин трябва да бъде прекъснато по време на периода на лечение с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Розувастатин Виатрис е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени в детеродна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Бременност
Тъй като холестеролът и други продукти на холестероловия биосинтез са важни за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям, в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. Изследванията върху животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечение с това лекарство, приемът трябва да бъде незабавно преустановен.

Кърмене
Ограничени данни от публикувани доклади показват, че розувастатин присъства в човешката кърма. Розувастатин се отделя в млякото на плъхове. Поради механизма на действие на Розувастатин Виатрис, съществува потенциален риск от нежелани реакции при кърмачето. Розувастатин Виатрис е противопоказан по време на кърмене.

Фертилитет
Няма известни ефекти върху фертилитета след употребата на розувастатин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Базирана на данни от клинични проучвания и обширен постмаркетингов опит, следната таблица представя профила на розувастатин по отношение на нежелани лекарствени реакции. Нежеланите реакции, изброени по-долу са класифицирани по честота и системо-органен клас (СОК).

Честотата на нежеланите реакции е съобразена със следната конвенция: Чести (≥1/100 до <1/10); Нечести (≥1/1 000 до <1/100); Редки (≥1/10 000 до <1/1 000); Много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции базирани на данни от клинични проучвания и постмаркетингов опит

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			Реакция на свръх-чувствителност, включително ангиоедем		
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет[1]				
Психични нарушения					Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие, Замайване			Полиневро-патия, Загуба на памет	Периферна невропатия, Нарушения на съня (вкл. инсомния и кошмари), Миастения гравис
Нарушения на очите					Очна миастения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица, Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Конста-пация, Гадене, Коремна болка		Панкреатит		Диария
Хепато-билиарни нарушения			Повишени чернодробни трансаминази	Жълтеница, Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, Обрив, Уртикария			Синдром на Stevens-Johnson, Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединител-ната тъкан	Миалгия		Миопатия (включително миозит), Рабдомиолиза, Лупус-подобен синдром, Разкъсване на мускул	Артралгия	Имуно-медиирана некротизи-раща миопатия, Нарушения на [illegible]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия	
Нарушения на възпроизво-дителната система и гърдата				Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения				Едем

[1] Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно ≥ 5,6 mmol/1, индекс на телесна маса > 30 kg/m^2, повишени стойности на триглицеридите, анамнеза за хипертония).

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

Ефекти върху бъбреците
При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е с предимно тубулен произход. В определени моменти от лечението при < 1 % от пациентите на 10 mg и 20 mg, и при приблизително 3 % от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до++. Незначително отклонение, в посока от отрицателен резултат или следи към +, е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно при продължително лечението. От прегледа на данните при клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит, до сега не е установена причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана хематурия, като данните от клиничните изпитвания сочат, че честотата й е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура
Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и, рядко, рабдомиолиза, са установени при пациенти лекувани с розувастатин във всички терапевтични дози, особено в дози > 20 mg.

Дозозависимо увеличение на нивата на СК е наблюдавано при пациенти на розувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на СК се повишат (> 5xULN), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб
Както при други HMG-CoA редуктазни инхибитори, дозозависимо увеличение на трансаминазите е наблюдавано при малък брой пациенти на розувастатин; по-голяма част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини: сексуална дисфункция

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (основно включващи увеличени чернодробни трансаминази), е по-висока при дозировка от 40 mg.

Педиатрична популация
Повишаване на креатинкиназата > 10xULN и мускулни симптоми след упражнение или повишена физическа активност, са наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично изпитване при деца и юноши, в сравнение с възрастните (вж. точка 4.4). В друг аспект, профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши, в сравнение с възрастните.

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

Изпълнителна агенция по лекарства (ИАЛ)
ул. Дамян Груев № 8
1303, гр. София
Р. България
Тел.: +359 2 8903 417
Факс: +359 2 8903 434
e-mail: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, регулиращо липидите, HMG-CoA-редуктазни инхибитори
АТС код: C10AA07

Механизъм на действие

Розувастатнн 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 черния дроб, органът, в който се извършва намаляване нивото на холестерол.

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

Фармакодинамични ефекти

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също понижава ApoB, non-HDL-C, VLDL-C

увеличава ApoA-I (вж. таблица 3). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C и non-HDL-C/HDL-C, и ApoB/ApoA-I.

Таблица 3. Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)

Доза	N	LDL-C	Общ-C	HDL-C	TG	non-HDL-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 до 1 седмица от началото на терапията и 90 % от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максимален отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.

Клинична ефикасност и безопасност

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

Обобщените данни от фаза III на клиничните изпитвания показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациентите с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/l), според определените от Европейското дружество по атеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998). Около 80 % от пациентите на 10 mg са достигнали EAS прицелни стойности на LDL-C (< 3 mmol/l).

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

В едно отворено проучване, с форсирано титриране на дозата при 42 пациенти (включително 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, са оценени резултатите от приемане на 20 – 40 mg розувастатин. В общата популация средното понижение на LDL-C е 22 %.

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

В едно многоцентрово, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (METEOR), 984 пациенти, на възраст между 45 и 70 години, с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като Framingham риск < 10 % за 10 г.), със среден LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза (установена чрез измерване на дебелината на каротидната интима медия (Carotid Intima Media Thickness, CIMT)), са рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забавя прогресията на максималната CIMT на 12-те места на каротидните артерии в сравнение с плацебо с -0,0145 mm/година (95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001). Промяната спрямо изходните стойности за групата на розувастатин е -0,0014 mm/година (-0,12 %/година (несигнифи[illegible] в сравнение с плацебо групата с прогресия от +0,0131 mm/година (1,12%/година (p<0,0001)). Не

е демонстрирана директна корелация между понижението на CIMT и намаления риск от сърдечно-съдови събития. Популацията в проучването METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на розувастатин 40 mg. Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия при висок сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).

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

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

Концентрацията на LDL-холестерола е понижена с 45 % (p<0,001) в групата на розувастатин в сравнение с плацебо групата.

При *post-hoc* анализ на високо-рискова група от лица с базисен риск по Framingham > 20 % (1 558 лица), има значително намаление в комбинираната крайна цел от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт (p=0,028) при лечение с розувастатин, спрямо плацебо. Абсолютното намаление на риска за честотата на събитията за 1 000 пациенто-години е 8,8. Общата смъртност е непроменена в тази високорискова група (p=0,193). При *post-hoc* анализ на високорискова подгрупа от лица (9 302 лица общо), с изходен SCORE риск > 5 % (екстраполиран да включи лица над 65-годишна възраст), има значително намаление в комбинираната крайна цел от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт (p=0,0003) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютното намаление на риска за честотата на събитията е 5,1 за 1 000 пациенто-години. Общата смъртност е непроменена в тази високорискова група (p=0,076).

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

Педиатрична популация

В едно двойно сляпо, рандомизирано, многоцентрово, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване (n=176, 97 момчета и 79 момичета), последвано от 40-седмична, открита фаза с титриране на дозата на розувастатин (n=173, 96 момчета и 77 момичета), пациенти на възраст 10 до 17 години (стадий II-V по Танер, момичета поне 1 година след началото на менструацията) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, получават розувастатин 5 mg, 10 mg или 20 mg или плацебо дневно за 12 седмици, а след това всички получават розувастатин дневно за 40 седмици. В началото на проучването приблизително 30 % от пациентите са на възраст 10 до 13 години и приблизително 17 %, 18 %, 40 % и 25 % са съответно в стадий II, III, IV и V по Танер.

LDL-C се понижава 38,3 %, 44,6 % и 50,0 % с розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg, съответно, в сравнение с 0,7 % за плацебо.

В края на 40-седмичната открита фаза с титриране до прицелна стойност [illegible] максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5 %) са постигнали прицелната стойност за LDL-C от по-малко от 2,8 mmol/l.

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

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

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

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

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

Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово, кръстосано проучване с доза 20 mg веднъж дневно, спрямо плацебо при 14 деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проучването включва активна 4-седмична начална фаза на диета, по време на която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg, една кръстосана фаза, която включва период от 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg, предшествана или последвана от 6-седмично лечение с плацебо и поддържащата 12-седмична фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които се включват в проучването на терапия с езетимиб или афереза, продължават лечението си през целия период на проучването.

Статистически сигнификантно (p=0,005) намаление на LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/l) се наблюдава след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо. Наблюдавани са статистически значими намаления на общия холестерол (20,1 %, p=0.003), non-HDL-C (22,9 %, p=0,003) и ApoB (17,1 %, p=0,024). Намаление също се наблюдава на TG, LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо. Намалението на LDL-C след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, след 6 седмици на лечение с плацебо, се запазва в рамките на 12-седмично непрекъснато лечение. Един пациент е имал по-нататъшно понижаване на LDL-C (8,0%), Общ-C (6,7%) и не-HDL-C (7,4%) след 6 седмично лечение с 40 mg след повишаване на дозата.

По време на разширено отворено проучване, при 9 от тези пациенти на 20 mg розувастатин за не повече от 90 седмици, намаляването на LDL-C се запазва в рамките на -12,1% до -21,3%.

При 7-те оценявани деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемня от отвореното проучване с форсирано титриране (вж. по-горе) процентното понижение на LDL-C (21,0 %), общ C (19,2 %) и non-HDL-C (21,1 %) от изходното ниво, след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, е в съответствие с тези наблюдавани в посоченото по-горе проучване при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Максимални плазмени концентрации на розувастатин се достигат около 5 часа след перорално приемане. Абсолютната бионаличност е приблизително 20 %.

Разпределение
Розувастатин се поема основно от черния дроб, който е основното място на синтезата на холестерола и отделяне на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е около 134 1. Розувастатин е свързан около 90 % с плазмените протеини, предимно албумина.

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

Елиминиране
Приблизително 90 % от розувастатин се елиминира като непроменено лекарство с фекалиите (абсорбирано и неабсорбирано лекарствено вещество), като останалата част се екскретира с урината. Около 5 % се екскретира непроменен в урината. Плазменият полуживот е около 19 часа. Плазменият полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Геометричният среден плазмен клирънс е около 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7 %). Както при други HMG-CoA редуктазни инхибитори чернодробното поемане на розувастатин включва мембранния преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

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

Специфични популации

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

Раса
Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци) се наблюдава приблизително двукратно повишаване на медианата на AUC и C_{max}, в сравнение с индивиди от европеидната раса. При индийци е налице повишаване на AUC и C_{max} с около 1,3 пъти. Популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от европеидната и негроидната/ австралоидна раса няма клинично значими различия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Бъбречно увреждане
В едно проучване при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмената концентрация на розувастатин или на неговия N-десметил метаболит. Пациенти с тежко увреждане (CrCl < 30 ml/min) са имали трикратно увеличение на плазмената концентрация и деветкратно увеличение концентрация на N-десметил метаболита в сравнение със здрави доброволци. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50 % по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробно увреждане
В едно проучване при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане не са били установени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с резултат по Child-Pugh от 7 или по-нисък. Но при двама пациенти с резултат по Child-Pugh от 8 и 9 системната експозиция е била увеличена най-малко два пъти в сравнение с пациенти с по-нисък резултат по Child-Pugh. Няма опит при пациенти с резултат по Child-Pugh над 9.

Генетичен полиморфизъм
Разпределението на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин, включва транспортни протеини OATP1B1 и BCRP, кодирани от SLCO1B1 гена (OATP1B1) и ABCG2 гена (BCRP). Някои варианти на тези гени, като розувастатин SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA, са свързани с приблизително 1,6 пъти по-висока експозиция на розувастатин (AUC) или 2,4 пъти по-висока експозиция, съответно, в сравнение с генотиповете SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. За пациенти, за които е известно, че имат тези генотипове (SLCO1B1 c.521CC или ABCG2 c.421AA), се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специален риск при хора, въз основа на стандартните проучвания за фармакологична безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Не са провеждани специфични изследвания, оценяващи ефектите върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни, при нива на експозиция близки до клиничните нива на експозиция са следните: в изпитвания за токсичност след многократно приложение се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения, най-вероятно вследствие на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-ниска степен в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение, се наблюдава токсичност по отношение на тестисите при маймуни и кучета при по-високи дози. Репродуктивна токсичност е налична при плъхове, с намаление на големина, тегло и преживяемост на малките и се наблюдава при токсични за майката дози, при които системна експозиция е била няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Колоиден безводен силициев диоксид

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Кросповидон
Магнезиев оксид
Магнезиев стеарат
Червен железен оксид (E 172)

Обвивка на таблетката
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистерни опаковки: 2 години

Опаковки с HDPE бутилка: 2 години. След отваряне да се използва до 3 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полиамид/алуминий/LDPE сушител – HDPE и блистер с алуминиево фолио.
OPA/алуминий/PVC – алуминиеви блистери

PVC/Aclar – алуминиеви блистери
Размер на опаковките: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 98 филмирани таблетки.

HDPE бутилка с полипропиленова капачка на винт, съдържаща сушител
Размер на опаковката: 28, 30, 56, 60, 84 и 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Розувастатин Виатрис 10 mg филмирани таблетки: Рег. № 20190091

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

Дата на първо разрешаване: 18 април 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •