

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 2018 0190 / 911 921 93
ПРОДУКТА № В61Н17МН-61276-5
22-12-2022
Обозначение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Росукард Комби 10 mg/5 mg твърди капсули
Rosucard Combi 10 mg/5 mg capsules, hard

Росукард Комби 10 mg/10 mg твърди капсули
Rosucard Combi 10 mg/10 mg capsules, hard

Росукард Комби 20 mg/5 mg твърди капсули
Rosucard Combi 20 mg/5 mg capsules, hard

Росукард Комби 20 mg/10 mg твърди капсули
Rosucard Combi 20 mg/10 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 mg/5 mg: всяка твърда капсула съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат)

10 mg/10 mg: всяка твърда капсула съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат)

20 mg/5 mg: всяка твърда капсула съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат)

20 mg/10 mg: всяка твърда капсула съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

10 mg/5 mg: твърди желатинови капсули с размер 1 и бяло непрозрачно тяло с червено обозначение "Aml 5 mg" и бяла непрозрачна капачка със зелено обозначение "Rsv 10 mg".

10 mg/10 mg: твърди желатинови капсули с размери 00 и бяло непрозрачно тяло с червено обозначение "Aml 10 mg and line" и бяла непрозрачна капачка със зелено обозначение "Rsv 10 mg"

20 mg/5 mg: твърди желатинови капсули с размер 00 и бяло непрозрачно тяло с червено обозначение "Aml 5 mg" и бяла непрозрачна капачка със зелено обозначение "Rsv 20 mg and line"

20 mg/10 mg: твърди желатинови капсули с размери 00 и бяло непрозрачно тяло с червено обозначение "Aml 10 mg and line" и бяла непрозрачна капачка със зелено обозначение "Rsv 20 mg and line".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Росукард Комби е показан като заместителна терапия за тези пациенти, които са адекватно контролирани с розувастатин и амлодипин, приемани едновременно, в същата доза както в комбинация. Лекарството е показано за лечение на хипертония при възрастни пациенти, за които се очаква да имат висок риск за пръв сърдечно-съдов инцидент (за предотвратяване на първи сърдечно-съдови инциденти) като допълнение към корекцията на други рискови фактори или съвпада с едно от следните условия:



- първична хиперхолестеролемия (включително тип IIa хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIb) като допълнително средство към диетата, когато само диетата и другите нефармакологични мерки (напр. упражнения, намаляване на теглото) са недостатъчни
- хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като добавка към диетата, както и с друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL афереза) или когато това лечение не е подходящо.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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.

Препоръчителната доза Росукард Комби е една таблетка дневно. Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начална терапия. Преди преминаването към Росукард Комби, пациентите трябва да бъдат контролирани на стабилни дози на монокомпонентите, приемани по същото време. Дозата на Росукард Комби трябва да се основава на дозите на отделните компоненти на комбинацията по време на смяната.

Ако е необходима промяна на дозировката на някое от активните вещества на комбинацията с фиксирани дози поради някаква причина (например новодиагностицирано свързано заболяване, промяна на състоянието на пациента, или поради лекарствени взаимодействия), трябва да се използват отделни компоненти за да се определи дозировката.

При пациенти с хипертония, амлодипин се използва в комбинация с тиазиден диуретик, алфа-адренергични и бета-адренергични блокери, или инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Не се налага коригиране на дозата на амлодипин при едновременно приложение на тиазидни диуретици, бета-блокери и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност.

Употребата на Росукард Комби при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност е противопоказана за всички дози (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Амлодипин не се диализира. Амлодипин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти на диализа (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Препоръчителни дозировки на амлодипин при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност не са установени. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при тежка чернодробна недостатъчност.

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh от 7 или по-ниска. Въпреки това повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Росукард Комби е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).



Етнически различия

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2).

Генетичен полиморфизъм

Известно е, че специфични типове на генетичен полиморфизъм могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). За пациенти, за които е известно, че имат такъв специфичен тип полиморфизъм е препоръчителна по-ниска дневна доза на розувастатин.

Съпътстваща терапия

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

Когато е възможно е необходимо да се обмисли алтернативно лечение и ако е необходимо да се обмисли временно прекратяване на терапията с розувастатин. В ситуации, при които едновременния прием на тези лекарствени продукти с розувастатин не може да се избегне, е необходима внимателна преценка на ползата и риска от съпътстващото лечение и корекция на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Не е установена безопасността и ефикасността на розувастатин/ амлодипин при деца и юноши на възраст под 18 години. Розувастатин/амлодипин не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години.

Начин на приложение

Розувастатин/амлодипин капсули могат да се приемат по всяко време на деня и може да се приемат с или без храна. Те трябва да се поглъщат с течност и не трябва да се дъвчат.

4.3 Противопоказания

Свързани с компонента розувастатин:

- Активно чернодробно заболяване, включително неуточнено продължително повишаване на серумните трансаминази и всяко повишаване на серумните трансаминази над 3 пъти над горната граница на нормата (ULN).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- Миопатия.
- Едновременно лечение със софосбувир / велпатасвир / воксилапревир (вж. Точка 4.5)
- Едновременно лечение с циклоспорин.
- По време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки.
- Свръхчувствителност към розувастатин.

Свързани с компонента амлодипин:

- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на оттичането на кръвта от лявата камера (напр. висока степен на аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда.
- Свръхчувствителност към амлодипин и дихидропиридинови производни.

Свързани със Росукард Комби:

Свръхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху бъбреците

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

Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура напр. миалгия, миопатия и по-рядко - рабдомиолиоза, са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози > 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиоза 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.

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друг причинител на увеличаване на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено при изходно ниво (>5xULN) трябва да бъде направен тест за потвърждаване на резултата в рамките на 5 - 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК >5xULN, лечението не трябва да започва.

Преди лечението

Росукард Комби, както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да бъдат предписани с внимание при пациенти, за които са налице фактори, предразполагаш миопатия/ рабдомиолиоза поради наличието на съставката розувастатин. Такива фактори включват:

- Бъбречно увреждане
- Хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване
- Предишна анамнеза за мускулна токсичност към други HMG-CoA инхибитори на редуктазата или фибрати
- Злоупотреба с алкохол
- Възраст > 70 години
- Състояния, при които може да се наблюдава покачване на плазмените нива (вж. точка 4.2, 4.5 и 5.2)
- Едновременно приложение на фибрати.

При подобни пациенти се препоръчва да се оцени риска от лечението и възможната полза и да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (>5xULN) не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите се задължават незабавно да докладват за необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, най-вече, ако са свързани с неразположение или треска. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (>5xULN) или мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е <5x ULN). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира може да се помисли за повторно лечение с розувастатин или алтернативен HMG-CoA редуктазен инхибитор в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно мониториране на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно. Има много редки съобщения за поява на имуно-медирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечението със статини, включително розувастатин. ИМНМ се характеризира клинично чрез нарастваща мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персistirат въпреки спирането на лечението със статини.



При клиничните изпитвания не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган с друго съпътстващо лечение. Въпреки това, е наблюдавано увеличение на честотата на миозит и миопатия при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се приема едновременно с някои HMG-CoA редуктазни инхибитори. Поради това комбинацията между розувастатин/амлодипин и гемфиброзил не се препоръчва. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на Росукард Комби с фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно изчислена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации, (вж. точка 4.5 и точка 4.8).

Росукард Комби не трябва да се прилага едновременно с лекарствени форми за системно приложение на фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на лекарствени форми за системно приложение на фузидова киселина е крайно наложително, лечението със статини трябва да се преустанови по време на периода на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи в комбинация фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ, ако развие симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост. Лечението със статини може да бъде отново започнато седем дни след последната фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, при които е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например, при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното прилагане на Росукард Комби и фузидова киселина трябва да се разглежда случай по случай и под строго лекарско наблюдение. Росукард Комби не трябва да се употребява при пациенти с остри тежки състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност, вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

Ефекти върху черния дроб

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

Препоръчително е да се направят изследвания на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението с розувастатин. Росукард Комби трябва да бъде спряно или дозата на розувастатин трябва да се редуцира, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата.

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

Полуживотът на амлодипин е удължен и AUC стойностите са по-високи при пациенти с нарушена функция на черния дроб. Не са установени препоръки за дозиране. Затова приемът на амлодипин трябва да започне с най-ниската възможна доза и трябва да се внимава, както при началното лечение, така и при повишаване на дозата. Може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно наблюдение при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Етнически различия

Фармакокинетичните проучвания показват, че при пациентите от азиатската раса е налице по-висока експозиция на розувастатин в сравнение с тези от кавказката раса (вж. точка 4.5 и точка 5.2).



Протеазни инхибитори

Наблюдавана е повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти, приемащи едновременно розувастатин и различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се вземе предвид както ползата от липидното понижаване при употребата на розувастатин при ХИВ пациенти, получаващи протеазни инхибитори, така и възможността за повишаване на плазмената концентрация на розувастатин при започване и при титриране на дозата на розувастатин, при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременната употреба с протеазни инхибитори не е препоръчителна, освен след корекция на дозата на розувастатин (вж. точка 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 статин трябва да бъде преустановена.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините са клас лекарства, който повишава кръвната захар на някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведат до състояние на хипергликемия, при което се изисква провеждането на подходящи мерки както при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск при лечението със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението. На пациентите изложени на риск (глюкоза на гладно 5.6-6.9 mmol/L, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония), следва да назначи провеждане на клинични и биохимични изследвания в съответствие с националните ръководства.

В проучването JUPITER, докладваната честота на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, най-вече при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L.

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 внимателно. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Росукард Комби трябва да се преустанови незабавно и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил сериозна реакция като SJS или DRESS с употребата на Росукард Комби, лечението с Росукард Комби не трябва да се подновява при този пациент в нито един момент.

Хипертонична криза

Не е установена безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват внимателно поради компонентата амлодипин. По време на едно продължително, плацебо контролирано клинично изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV), се съобщава за по-висока честота на белодробен оток в групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с групата с плацебо (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови инциденти и смърт.

Употреба при бъбречна недостатъчност

Амлодипин може да се използва при такива пациенти в стандартни дози. Промениите в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане, амо- се диализира.



Заради активното вещество розувастатин използването на Росукард Комби при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност е противопоказано за всички дози. (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1mmol (23 mg) на капсула, тоест практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с компонентата розувастатин

Ефект на едновременно приложени лекарствени продукти върху розувастатин

Инхибитори на транспортните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително транспортер на чернодробното захващане OATP1B1 и ефлюксен транспортер BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точка 4.2, 4.4, 4.5 и Таблица 1).

Циклоспорин: При едновременното приложение на розувастатин с циклоспорин средните стойности на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти получаващи едновременно циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременният прием не повлиява плазмената концентрация на циклоспорин.

Протеазни инхибитори: Въпреки, че точният механизъм на взаимодействие не е известен едновременното приложение с протеазни инхибитори може да повиши значително експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, в едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци се асоциира с приблизително три-кратно и седем-кратно повишаване на концентрации на розувастатин в равновесно състояние на AUC и C_{max} респективно. Едновременната употреба на розувастатин с някои комбинирани протеазни инхибитори може да се има в предвид след внимателна преценка на дозата на розувастатин, базирана на очаквано повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишаване на C_{max} и AUC (вж. точка 4.4). Въз основа на данни от специфични проучвания за взаимодействията, никакви фармакокинетични значими взаимодействия с фенофибрат не се очакват, но може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидо-понижаващите дози (> или равни на 1g/ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на миопатия когато се дават едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат миопатия когато се дават самостоятелно.

Езетимиб: Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2-кратно увеличение на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Въпреки това, фармакодинамични взаимодействия, определени като нежелани реакции, между Росукард Комби и езетимиб не могат да бъдат изключени (вж. точка 4.4).

Антацид: Едновременното приложение на розувастатин с антацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е бил отслабен, когато антацидите са дадени 1 час след приема на Росукард Комби. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.



Еритромицин: Едновременният прием на розувастатин и еритромицин е довел до 20% намаление на AUC и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, причинен от 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. Освен това, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, не се очакват лекарствени взаимодействия в резултат на цитохром P450-медиран метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Тикагрелор: Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на СРК и рабдомиолиза.

Взаимодействия, изискващи корекция на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1): Когато е необходим едновременен прием на розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават експозицията на розувастатин, дозата на розувастатин трябва да се коригира. Максималната дневна доза на розувастатин трябва да бъде коригирана така, че очакваната експозиция на розувастатин няма да превишава съответстващата от 40 mg дневна доза розувастатин, приета без взаимодействащи лекарствени продукти, като например 20 mg доза от розувастатин с гемифиброзил (1,9-кратно увеличение) и 10 mg доза от розувастатин с комбинация от атазанавир/ритонавир (3,1-кратно увеличение).

Ако се наблюдава, че лекарственият продукт повишава 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.

| Таблица 1. Ефект на лекарствени продукти, приети едновременно, върху експозицията на розувастатин (AUC, в низходящ ред) от публикуваните клинични опити | | |
|---|-----------------------------|---------------------------------|
| Взаимодействащ лекарствен дозов режим | Дозов режим на розувастатин | Промяна на AUC* на розувастатин |
| Софосбувир / велпатасвир / воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно в продължение на 15 дни | 10 mg, единична доза | 7.4-пъти ↑ |
| Циклоспорин 75 mg ДД до 200 mg ДД, 6 месеца | 10 mg ВД, 10 дни | 7.1-пъти ↑ |
| Даролутамид 600 mg ДД, 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 ВД, 8 дни | 10 mg, единична доза | 3.1-пъти ↑ |
| Симепревир 150 mg ВД, 7 дни | 10 mg, единична доза | 2.8-пъти ↑ |
| Велпатасвир 100 mg веднъж дневно | 10 mg, единична доза | 2,7 пъти ↑ |
| Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно / дазабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни | 5 mg, единична доза | 2,6 пъти ↑ |
| Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни | 10 mg, единична 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 ДД, 17 дни | 20 mg ЕД, 7 дни | 2.1-пъти ↑ |
| Клопидогрел 300 mg натоварване, | 20 mg, единична доза | 2-пъти ↑ |



| | | |
|--|----------------------|---------------|
| последвано от 75 mg на 24 часа | | |
| Гемифиброзил 600 mg ДД, 7 дни | 80 mg, единична доза | 1.9- пъти ↑ |
| Елтромбопаг 75 mg ВД 5 дни | 10 mg, единична доза | 1.6- пъти ↑ |
| Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg ДД, 7 дни | 10 mg ВД, 7 дни | 1.5- пъти ↑ |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg ДД, 11 дни | 10 mg, единична доза | 1.4-пъти ↑ |
| Дронедарон 400 mg ДД | Не са налични | 1.4- пъти ↑ |
| Итраконазол 200 mg ВД, 5 дни | 10 mg, единична доза | 1.4- пъти ↑** |
| Езетимиб 10 mg ВД, 14 дни | 10 mg, ВД, 14 дни | 1.2- пъти ↑** |
| Фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg ДД, 8 дни | 10 mg, единична доза | ↔ |
| Алеглитазар 0.3 mg, 7 дни | 40 mg, 7 дни | ↔ |
| Силимарин 140 mg ТД, 5 дни | 10 mg, единична доза | ↔ |
| Фенофибрат 67 mg ТД 7 дни | 10 mg, 7 дни | ↔ |
| Рифампин 450 mg ВД 7 дни | 20 mg, единична доза | ↔ |
| Кетоконазол 200 mg ДД 7 дни | 80 mg, единична доза | ↔ |
| Флуконазол 200 mg ВД, 11 дни | 80 mg, единична доза | ↔ |
| Еритромицин 500 mg ЧД 7 дни | 80 mg, единична доза | 20 % ↓ |
| Байкалин 50 mg ТД, 14 дни | 20 mg, единична доза | 47 % ↓ |
| <p>* Данните показани като x-пъти промяна показват просто съотношение между едновременен прием и розувастатин приет самостоятелно. Данните показани като % промяна показват % разлика, отнасящ се към розувастатин приет самостоятелно. Повишаването е показано като "↑", липсваща промяна като "↔", понижаване като "↓". ** Няколко проучвания за взаимодействие са били проведени с различна дозировка на розувастатин, таблицата показва най-значимите съотношения ВД = веднъж дневно; ДД = два пъти дневно; ТД = три пъти дневно; ЧД = четири пъти дневно</p> | | |

Ефекти на розувастатин върху лекарствени продукти, приемани едновременно

Антагонисти на витамин К: Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата антагонистите на витамин К (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишаване на International Normalised Ratio (INR). Прекъсването на лечението или понижаване на дозата чрез титриране на розувастатин може да доведе до понижаване на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия (ХЗТ): Едновременния прием на розувастатин и перорални контрацептиви води до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и хормонозаместваща терапия и затова подобен ефект не може да се изключи. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана от жени в клинични изпитвания и е била добре поносима.

Други лекарствени продукти: Въз основа на данните от специфични проучвания за лекарствени взаимодействия, не се очаква клинично значими взаимодействия с дигоксин.

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

Ако лечението със системна фузидова киселина е необходимо, лечението с розувастатин трябва да се преустанови по време на периода на лечение на фузидова киселина. Вижте също точка 4.4

Свързани с компонентната амлодипин



Ефекти на другите лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на СYP3A4: Едновременната употреба на амлодипин с мощни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значително увеличение на експозицията на амлодипин водеща до повишен риск от хипотония. Клиничните прояви на тези фармакокинетични промени могат да бъдат по-изразени при пациенти в старческа възраст. Може да се наложи клинично наблюдение и коригиране на дозата.

Индуктори на СYP3A4: Няма налични данни по отношение на ефекта на индукторите на СYP3A4 върху амлодипин. Едновременната употреба с СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до по-ниска плазмена концентрация на амлодипин. Изисква се повишено внимание когато амлодипин се използва едновременно с индуктори на СYP3A4.

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което да доведе до засилване на ефекта на понижаване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани смъртоносно камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия при приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от развитие на хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение на калциеви антагонисти, като амлодипин при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при предприемане на мерки срещу злокачествената хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху другите лекарствени продукти

Ефектите на амлодипин върху понижаване на кръвното налягане засилват ефекта на другите лекарствени продукти с антихипертензивно действие.

Такролимус: Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин, но фармакокинетичния механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус изисква мониториране на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, когато е целесъобразно.

Циклоспорин: Няма проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно с 0% до 40%). Трябва да се обмисли за мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали според необходимостта.

Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози 10 mg на амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията към симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин при пациенти с амлодипин трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

По време на клиничните проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Росукард Комби е противопоказан при бременност и кърмене (вж. точка 4.3)

Бременност

Жени в детородна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки



Тъй като холестеролът и други продукти на холестерол биосинтезата 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 преустановен веднага.

Кърмене

Кърменето е противопоказано при прием на Росукард Комби. Не е известно дали амлодипин се екскретира в кърмата.

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

Фертилитет

Обратими биохимични промени в областта на главичката на сперматозоидите са били докладвани при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно изследване върху плъхове са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Росукард Комби може да има леко или умерено влияние 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. Въпреки това, въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква розувастатин да повлияе върху способността при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че приемането на лекарството може да предизвика световъртеж.

Амлодипин може да има незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациенти, приемащи амлодипин, страдат от световъртеж, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
- Много редки ($< 1/10\ 000$)
- С неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

Таблица на нежеланите реакции

| MedDRA Системно-органна класификация | Нежелани реакции | Честота | |
|--|--|--------------|------------------|
| | | Розувастатин | Амлодипин |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Левкоцитопения, тромбоцитопения Тромбоцитопения | - Редки | Много редки - |
| Нарушения на имунната система | Алергични реакции Реакции на свръхчувствителност включително ангиоедем | - Редки | Много редки |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Хипергликемия | - | Много редки |



| | | | |
|--|---|----------------------|-------------|
| Ендокринни | Захарен диабет ¹ | Чести | - |
| Психични нарушения | Нарушения на съня (инсомния, кошмари), депресия | С неизвестна честота | Нечести |
| | Промени в настроението (включително тревожност) | - | Нечести |
| | Объркване | - | Редки |
| Нарушения на нервната система | Световъртеж, главоболие | Чести | Чести |
| | Синкоп | - | Нечести |
| | Сънливост | - | Чести |
| | Тремор, дисгеузия, хипоестезия, парестезия | - | Нечести |
| | Повишен мускулен тонус | - | Много редки |
| Нарушения на очите | Периферна невропатия | С неизвестна честота | Много редки |
| | Полиневропатия, загуба на паметта | Много редки | - |
| | Нарушение на зрението (включително диплопия) | - | Чести |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Тинитус | - | Нечести |
| Нарушения на сърцето | Палпитации | - | Чести |
| | Аритмия, (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) | - | Нечести |
| | Инфаркт на миокарда | - | Много редки |
| Съдови нарушения | Зачервяване | - | Чести |
| | Хипотония | - | Нечести |
| | Васкулит | - | Много редки |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Диспнея | С неизвестна честота | Нечести |
| | Ринит | - | Нечести |
| | Кашлица | С неизвестна честота | Нечести |
| Стомашно-чревни нарушения | Променена чревна перисталтика (включително диария и запек) | - | Чести |
| | Повръщане | - | Нечести |
| | Коремна болка | Чести | Чести |
| | Гадене | Чести | Чести |
| | Диспепсия | - | Чести |
| | Сухота в устата | - | Нечести |
| | Гастрит, хиперплазия на венците | - | Много редки |
| | Запек | Чести | - |
| | Панкреатит | Редки | Много редки |
| | Диария | С неизвестна честота | - |
| Хепато-билиарни нарушения | Хепатит | Много редки | Много редки |
| | Жълтеница | Много редки | Много редки |
| | Повишени чернодробни трансминази | Редки | Много редки |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алопеция | - | Нечести |
| | Пурпура, обезцветяване на кожата, хиперхидроза, екзантема | - | Нечести |



| | | | |
|---|---|----------------------|-------------|
| | Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, оток на Квинке, фоточувствителност | - | Много редки |
| | Обрив | Нечести | Нечести |
| | Сърбеж | Нечести | Нечести |
| | Уртикария | Нечести | Нечести |
| | Синдром на Stevens-Johnson | С неизвестна честота | Много редки |
| | Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) | С неизвестна честота | - |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Подуване на глезените | - | Чести |
| | Болки в гърба | - | Нечести |
| | Мускулни крампи | - | Чести |
| | Миалгия | Чести | Нечести |
| | Миопатия (включително миозит) | Редки | - |
| | Рабдомиолиза | Редки | - |
| | Лупусоподобен синдром | Редки | - |
| | Разкъсване на мускулите | Редки | - |
| | Артралгия | Много редки | Нечести |
| | Имунно-медирана некротизираща миопатия | С неизвестна честота | - |
| | Увреждане на сухожилията, понякога усложнени от руптура | С неизвестна честота | - |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Нарушения на микцията, ноктурия, повишена честота на уриниране | - | Нечести |
| | Хематурия | Много редки | - |
| Нарушения на репродуктивната система и гърдата | Нарушения на потентността (импотентност) | - | Нечести |
| | Гинекомастия | Много редки | Нечести |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Астения | Чести | Чести |
| | Умора | - | Чести |
| | Оток | С неизвестна честота | Много чести |
| | Болка в гърдите, болка, неразположение | - | Нечести |
| Изследвания | Повишаване на теллото, намаляване на теллото | - | Нечести |

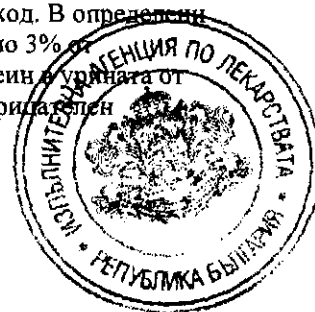
¹Честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно 2:5,6 mmol/L, BMI >30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза на хипертония).

Съобщени са изолирани случаи на екстрапирамиден синдром при терапия с амлодипин.

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

Описание на определени нежелани реакции

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е предимно с тубулен произход. В определени моменти от лечението при <1% от пациентите на 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен



резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на продължаващо лечение. От прегледа на данните при клиничните опити и пост-маркетинговите проучвания до сега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, третирани с розувастатин е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честотата ѝ е ниска.

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

Дозо-зависимо увеличение на нивото на СК е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; по-голяма част от случаите са леки, асимптомни и преходни. Ако нивото на СК се повиши (>5xULN) лечението трябва временно да се спре (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, повишаване на трансаминазите, свързано с дозировката е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; по-голяма част от случаите са били леки, асимптомни и преходни.

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

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

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни бъбречни и чернодробни увреждания (основно - увеличение на чернодробните трансаминази) е по- висока при 40 mg дозировка.

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 лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +35928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Наличните данни показват, че значителното предозиране с амлодипин може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможна рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония достигаща до шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Поведение при предозиране

В случай на предозиране, лечението с Росукард Комби трябва да се спре и да се осигури поддържащо и симптоматично лечение. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да бъдат проследявани.



Клинично значимата хипотензия, дължаща се на предозиране на амлодипин, налага активно поддържане на сърдечно-съдовата дейност, включващо често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и обръщане на внимание на циркулаторния обем и отделянето на урината.

Прилагането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, ако няма противопоказание за употребата му.

Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде полезно за обръщане на ефектите на блокиране на калциевите канали.

Стомашната промивка може да помогне в някои случаи. При здрави доброволци е доказано, че употребата на активен въглен до 2 часа след приложението на амлодипин 10 mg е довела до намаляване на степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, диализата вероятно няма да бъде от полза. Хемодиализата на розувастатин е малко вероятно да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидо-модифициращи средства в комбинация с други лекарства, АТС код: C10BX09.

Розувастатин

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростно-ограничаващ ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метил глутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основно действие розувастатин оказва върху черния дроб, органът в който се извършва намаляване нивото на холестерол.

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

Амлодипин

Амлодипин е йонен калциев инхибитор от групата на дихидропиридините (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипина се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, чрез който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два механизма:

1. Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу която сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това обременяване на сърцето намалява енергийната консумация и нуждите от кислород на миокарда.
2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните така и в исхемичните области. Тази дилатация увеличава притока на кислород към миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (на Prinzmetal или вариант на стенокардия).

При пациенти с хипертензия, дозирането веднъж дневно осигурява клинично значима и статистически значима сигнификантна редукция на артериалното налягане в легнало и изправено положение.



продължение на 24 часов интервал. Поради бавното начало на действие на амлодипин, остра хипотония не може да се развие при неговото приложение.

При пациенти със стенокардия приложението на амлодипин веднъж дневно увеличава времето на физическо натоварване, времето до провокиране на ангиозния пристъп и времето за депресия на ST сегмента с 1mm и намалява както честотата на пристъпите на стенокардия, така и приема на таблетки глицерил тринитрат.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция, разпределение

Розувастатин/Амлодипин

Скоростта и степента на абсорбция на Росукард Комби са еквивалентни на бионаличността на розувастатин и амлодипин, когато се прилагат като отделни таблетки. Във фармакокинетично проучване едновременното приложение на 10 mg амлодипин предизвиква приблизително 1,2 1,1 пъти увеличение съответно на C_{max} и AUC на розувастатин.

Розувастатин

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

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

Амлодипин

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с пикови плазмени нива между 6-12 часа след приема на дозата. Абсолютната бионаличност се очаква да бъде между 64 и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. *In vitro* изследванията показали, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

Биотрансформация, елиминиране

Розувастатин

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат на цитохром P450 базиран метаболизъм. CYP2C9 е основния изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-дезметил и лактон. N-дезметил е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактонът се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуктазата. Приблизително 90% от розувастатин се елиминират като непроменено лекарство с фекалиите (абсорбирано и неабсорбирано лекарство вещество), като останалата част се екскретира с урината. Около 5 % се екскретира непроменен в урината. Плазменният полуживот е около 20 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коэффициент на вариабилност 21,7 %).

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

Амлодипин

Терминалният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до



неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

Линейност/нелинейност

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

Специални популации:

Възраст и пол

Възрастта или полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е подобна на тази на възрастни доброволци.

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациенти в старческа възраст и по-млади субекти. Има тенденция клирънсът на амлодипин да намалява, което води до увеличение на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Увеличението на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, са били според очакванията за възрастовата група.

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци), се наблюдава 2-кратно повишаване в средната AUC и C_{max} , отколкото при индивиди от кавказката раса. При индийци е налице повишаване на AUC и C_{max} 1,3кратно. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и от черната раса няма клинично значими различия.

Бъбречно увреждане

В едно проучване на лица с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло на плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит. Лица с тежко увреждане обаче (креатининов клирънс < 30 ml/min) са имали 3-кратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и 9 пъти по-висока концентрация на N-дезметил метаболита. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробно увреждане

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

На разположение са много ограничени клинични данни за приложение на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, в резултат на по-дълъг полуживот и увеличаване на AUC с приблизително 40-60%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Розувастатин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал. Специфични тестове за въздействие върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция подобни на нивата на клинична експозиция са както следва: При проучванията за токсичността на многократните дози са открити хистопатологични промени на черния дроб, които вероятно са



дължат на фармакологичното действие на розувастатин и са наблюдавани при мишки, плъхове, както и в по-малка степен с последици върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това, тестикуларна токсичност е наблюдавана при маймуни и кучета, при по-високи дози. Репродуктивна токсичност е наблюдавана при плъхове, с намален брой на котилото, намалено тегло на котилото и оцеляване на малките се наблюдава при токсични за майката дози, като системните експозиции са били няколко пъти над терапевтичните нива на експозиция.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и мишки са показали забавяне на термина, удължена продължителност на бременността и намаляване жизнеността на новородените при дози приблизително 50 пъти превишаващи максималната препоръчителна доза за хората на базата на mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки 64 дни и женски 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти * максималната препоръчвана доза от 10 mg доза на базата на mg/m²). При друго проучване с плъхове, мъжките плъхове са били лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни при доза, която е сравнима с доза за хора, на базата на mg/kg, са отчетени понижение на плазменият фоликуло-стимулиращ хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и броят на зрелите сперматозоиди и Сертолиевы клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани с амлодипин в схема за две години в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден; Най-високата доза (при мишки, близка до, и при плъхове- два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на mg/m²) е била близка до максималната толерирана доза при мишки, но не за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарство-свързани ефекти нито на генно нито на хромозомно ниво.

* Изчислена за пациенти с тегло 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Спийськ на помощните вещества

Съдържание на капсулата: царевично нишесте, прежелатинизирано нишесте, микрокристална целулоза, кросповидон тип А, натриев стеарилфумарат

Обвивка на капсулата: желатин, титанов диоксид (E 171)

Червено мастило: шеллак (E940), пропиленгликол (E1520), силен амонячен разтвор (E527), червен железен оксид (E172), калиев хидроксид (E525)

Зелено мастило: шеллак (E940), титанов диоксид (E171), индиготин (E132), жълт железен оксид (E172), силен амонячен разтвор (E527), пропилен гликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер Полиамид-Алуминий-PVC (ламинат) и алуминиево покриващо фолио: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 и 100 капсули в кутия.

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

Росукард Комби 10 mg/5 mg Per. № 20180190
Росукард Комби 10 mg/10 mg Per. № 20180191
Росукард Комби 20 mg/5 mg Per. № 20180192
Росукард Комби 20 mg/10 mg Per. № 20180193

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

Дата на първо разрешаване: 24 юли 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08.11.2022 г.

