

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 5 mg филмирани таблетки
Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 10 mg филмирани таблетки
Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 20 mg филмирани таблетки

Rosuvastatin SPM 5 mg film-coated tablets
Rosuvastatin SPM 10 mg film-coated tablets
Rosuvastatin SPM 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 mg: Всяка таблетка съдържа 5 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций.
Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 41,10 mg лактоза монохидрат.

10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций.
Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 82,21 mg лактоза монохидрат.

20 mg: Всяка таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций.
Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 164,40 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 5 mg са бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с диаметър 5 mm.

Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 10 mg са бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с диаметър 7 mm.

Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 20 mg са бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с диаметър 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

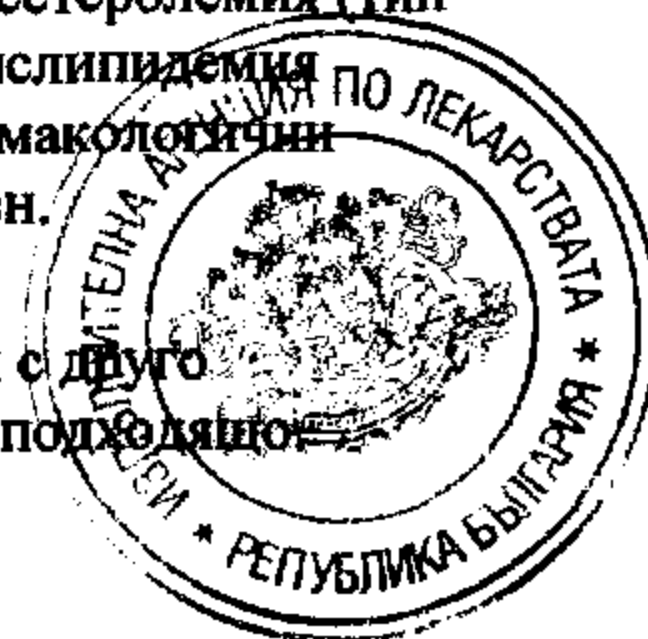
4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

Възрастни, юноши и деца на или над 10-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия (тип Па 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.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като добавка към диетата, както и с друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL афереза) или когато това лечение не е подходящо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160198/39/200
Разрешение № 34462/65/67 / 23. 08. 2016
Одобрение №



Превенция на сърдечно-съдови събития

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

Лечение на хиперхолестеролемия

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

Превенция на сърдечно-съдови събития

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

Педиатрична популация

Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

Деца и юноши на възраст 10 до 17 години (момчета стадий II -V по Танер, момичета, които са поне една година след настъпване на първа менструация)

При деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайната начална доза е 5 mg дневно. Обичайният дозов диапазон е 5-20 mg перорално веднъж дневно. 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 холестероло-понижаваща диета преди да се започне лечение с розувастатин; диетата трябва да се продължи по време на лечението с розувастатин.

Безопасността и ефикасността на дози по-високи от 20 mg не са проучвани при тази популация.

Деца по-малки от 10 години

Няма достатъчно данни за безопасността и ефикасността на употребата при деца по-малки от 10 години (деца на възраст 8-10 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Следователно, Розувастатин ЕС ПИ ЕМ не се препоръчва за употреба при деца по-малки от 10 години.



Употреба при пациенти в старческа възраст

Препоръчваната първоначална 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.

Дозирание при пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се прилагат обичайните дози. При пациенти с умерено бъбречно увреждане препоръчваната първоначална доза е 5 mg (креатининов клирънс под 60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на Розувастатин ЕС ПИ ЕМ е противопоказана (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Дозирание при пациенти с чернодробно увреждане

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh ≤ 7 или по-нисък. 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. Розувастатин ЕС ПИ ЕМ е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Раса

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

Генетичен полиморфизъм

Доказано е, че съществуват различни генетични полиморфизми, които са свързани с повишена експозиция на розувастатин (вижте точка 5.2). За пациентите, за които е известно, че имат такъв специфичен генотип, се препоръчва по-ниска еднократна дневна доза Розувастатин ЕС ПИ ЕМ.

Дозирание при пациенти, предразположени към развитие на миопатия

При пациенти с предразполагащи фактори за развитието 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 ЕС ПИ ЕМ се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортерни протеини (напр. циклоспорин и някои протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж. точки 4.4 и 4.5). Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни лекарства и, ако е необходимо, да се има предвид временно прекъсване на терапията с Розувастатин ЕС ПИ ЕМ. В ситуации, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Розувастатин ЕС ПИ ЕМ е неизбежно, ползата и риска от съпътстващата терапия и корекции на дозата на Розувастатин ЕС ПИ ЕМ трябва внимателно да се обмислят (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към розувастатин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 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 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 развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- Умерено по степен бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min);
- Хипотиреоидизъм;
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- Анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друг медикамент, от групата на инхибиторите на хидрокси-метил-глутарил-коензим А редуктазата;
- Злоупотреба с алкохол;
- Състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на медикамента;
- Лица от азиатската раса;
- Съпътстващо лечение с фибрати (вж. точка 4.4, точка 4.5 и точка 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбреци

При пациенти, лекувани с по-високи дози Розувастатин ЕС ПИ ЕМ, 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. 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, обичайно лекувани с 40 mg.

Скелетна мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и по-рядко рабдомиолиза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози над 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използването на езетимиб в комбинация с 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 ЕС ПИ ЕМ при постмаркетинговата употреба, е по-висока при дозировка от 40 mg.

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друг 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 допустима граница), тест за потвърждаване на резултата трябва да бъде направен в рамките на 5-7 дни. Ако



повторното изследване потвърди изходно ниво на СК >5 пъти горната допустима граница, не трябва да се започва лечение.

Преди лечението

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

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

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

По време на лечението

Пациентите се задължават незабавно да докладват необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При такива пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 пъти горната допустима граница) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е < 5 пъти под горната допустима граница). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с Розувастатин ЕС ПИ ЕМ или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно. Има много редки доклади за имуномедирана некротизираща миопатия, която клинично се характеризира с персистираща проксимална-мускулна слабост и повишена креатинкиназа по време на лечението или след спиране на статините, включително розувастатин. Може да е необходимо допълнително нервно-мускулно или серологично изследване. Може да се наложи лечение с имunosупресивни лекарства. При клиничните изпитвания на Розувастатин ЕС ПИ ЕМ не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които Розувастатин ЕС ПИ ЕМ е прилаган с друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с циклоспорин, производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това, комбинацията между гемфиброзил и Розувастатин ЕС ПИ ЕМ не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на Розувастатин ЕС ПИ ЕМ и фибрати или инагин трябва да бъде внимателно изчислена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При едновременно приложение на фибрати, лечението с дози от 40 mg е противопоказано (вж. точка 4.5 и точка 4.8).



Не се препоръчва едновременното прилагане на розуастатин и фузидова киселина и затова по време на лечение с фузидова киселина може да бъде уместно временно прекратяване на приема на розуастатин (виж точка 4.5).

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

Влияние върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Розуастатин ЕС ПИ ЕМ трябва внимателно да се прилага при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или са имали заболяване на черния дроб. Препоръчително е да се направят изследвания на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението.

Розуастатин ЕС ПИ ЕМ трябва да бъде преустановен или дозата трябва да се намали, ако нивото на серумните трансаминази надвишава три пъти горната граница на нормата. Докладваната честота за сериозни чернодробни увреди (заключващи се главно в 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 лечение с Розуастатин ЕС ПИ ЕМ.

Раса

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

Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розуастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розуастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли, както ползата от липидопонижаване чрез употреба на Розуастатин ЕС ПИ ЕМ при: пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциала за повишена концентрация на розуастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на розуастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с определени протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на Розуастатин ЕС ПИ ЕМ не се коригира (вижте 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 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, предоставяна при диабет. Този риск, обаче се надделява от редукцията на васкуларния риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на статиновата терапия. Рисковите



пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса $>30 \text{ kg/m}^2$, повишени стойности на триглицеридите, хипертония) трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, съгласно националните ръководства.

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

Педиатрична популация

Оценяването на линейното израстване (височина), тегло, BMI (индекс на телесната маса) и вторичните полови белези на половото съзряване по скалата на Tanner при педиатрични пациенти на възраст 10 до 17 години, приемащи розувастатин, е ограничено до двугодишен период. След две години на третиране по време на проучването, не е забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 5.1).

В клинично проучване на деца и юноши, приемащи розувастатин за 52 седмици, повишаване на $\text{CK} > 1 \text{ O}_x\text{ULN}$ и мускулните симптоми след упражнение или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в сравнение с наблюденията от клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

Непоносимост към лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на едновременно приложени лекарствени продукти върху розувастатин

Инхибитори на транспортерните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортерни протеини, включително чернодробния ълтейк 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. таблица 1 и точки 4.2 и 4.4).

Циклоспорин: При едновременното приложение на Розувастатин с циклоспорин, средните стойности на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци, на които е приложена същата доза (вж. таблица 1). Розувастатин 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 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 нарастване на AUC на розувастатин. 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 (таблица 1 и точки 4.2 и 4.4).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременното приложение на Розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC на



розувастатин (вж.точка 4.4). Данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не показват взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат и останалите медикаменти от групата на фибратите и липидопонижаващите дози (в дози >1 g на ден) ниацин (никотинова киселина), повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с инхибитори на хидроксиметил-глутарил-коензим А редуктазата, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат появата на това усложнение и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременен прием на фибрати (вж. точка 4.3 и точка 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

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

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

Еритромицин: Едновременният прием на Розувастатин и еритромицин е довел до 20% намаление на AUC (0-t) и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, вследствие на приема на еритромицин.

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

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

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



Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	промяна в AUC на розувастатин*
Циклоспорин 75 mg два пъти на ден до 200 mg два пъти на ден, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 10 дни	10 mg, еднократна доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg /ритонавир 200 mg два пъти на ден, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти на ден	Не е налично	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg, веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**
Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 8 дни	10 mg веднъж дневно	↔
Алеглитазар 0,3 mg 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg, три пъти дневно, 5 дни	10 mg еднократна доза	↔



Фенофибрат 67 mg три пъти дневно, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж дневно, 7 дни	20 mg, еднократна доза	↔
Кетоконазол 200 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg еднократна доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg еднократна доза	↔
Еритромицин 500 mg четири пъти на ден, 7 дни	80 mg еднократна доза	28%↓
Баикалин 50 mg, три пъти дневно	20 mg еднократна доза	47%↓

*Данните се представят вратно повишаване или намаляване, в съотношението когато розувастатин се приема самостоятелно или в комбинация с други продукти. Данните дадени като % отразяват разликата относима към прием на розувастатин като монотерапия. Повишенията се представят с ↑, без промяна ↔, понижение се представя с ↓.

**Няколко проучвания за взаимодействия са представени при различни дозови режими на розувастатин, таблицата показва най-значимото съотношение

Ефект на розувастатин върху едновременно приемани лекарствени продукти

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

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия: Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довел 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. Ето защо, взаимодействието описано по-горе не трябва да бъде изключено като вероятно. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана от жени в клинични изпитвания и е била толерирана добре.

Други лекарствени продукти:

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

Фузидова киселина

Розувастатин не трябва да се приема едновременно с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително фатални случаи) при пациенти, лекувани с двата лекарствени продукта едновременно. При пациенти, при които лечението с фузидова киселина се счита за крайно необходимо, терапията със статини временно трябва да се прекрати (докато се прилага



фузидова киселина). Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ, веднага щом усетят каквито и да е симптоми на мускулна слабост, мускулна болка или чувствителност.

Лечението със статин може да бъде възстановено седем дни след последната доза фузидова киселина. Едновременно лечение с розувастатин и фузидова киселина може да се провежда в изключителни случаи, когато се налага продължителна терапия с фузидова киселина, например при тежки инфекции. Тогава ползата от едновременната терапия се оценява за всеки отделен случай, при стриктно медицинско проследяване.

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 е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени в детеродна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Холестеролът и други продукти на холестероловия биосинтез са важни за развитието на плода, ето защо потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. 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.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Базирана на данни от клинични проучвания и обширен постмаркетингов опит, следната таблица представя профилът 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), неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем		
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет ¹				
Психични нарушения					Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяване			Полиневропатия, загуба на паметта	Периферна невропатия нарушение на съня (включително безсъние и кошмари)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Констипация, прилошаване, коремна болка		Панкреатит		диария
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни трансаминази	жълтеница хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, обрив, уртикария			Синдром на Стивънс-Джонсън
Нарушение на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия		Миопатия (включително миозит) рабдомиолиза	артралгия	Нарушение на сухожилията, понякога придружено с руптура Имуно-медирана некротизираща миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				хематурия	
Нарушения на възпроизводителната				гинекомастия	

система и гърдата					
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения				едем
¹ Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, индекс на телесна маса > 30 kg /m ² , повишени стойности на триглицеридите, анамнеза за хипертония)					

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

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с Розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е с предимно тубулен произход.

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

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

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

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

Ефекти върху черния дроб: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, увеличение на трансаминазите свързано с дозировката 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:

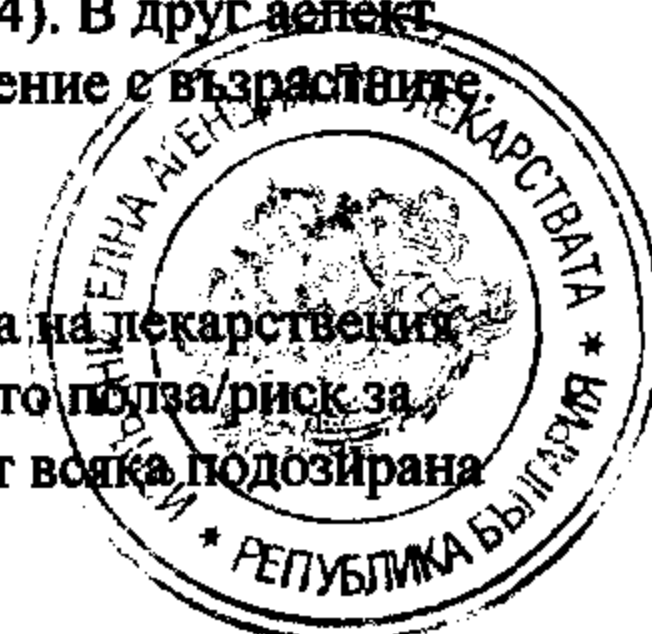
- Сексуална дисфункция;
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4);
- Нарушение на сухожилията, понякога усложнени с руптура.

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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



Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
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: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: C10AA07

Механизъм на действие:

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

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва поемането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL. 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, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (вж. Таблица 3). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, 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	брой	LDL-C	Общ холестерол	HDL-C	Триглицериди	Non-HDL C	Apo-B	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Клинична ефикасност и безопасност:

Розувастатин е 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 III фаза на клиничните проучвания 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 Европейската общност по атеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998). Около 80% от пациентите на 10 mg са достигнали желаните стойности на LDL-C (<3 mmol/l) според EAS.

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

В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са отчетени резултатите от приемане на 20-40 mg Розувастатин. В общата популация средното понижение на LDL-C е 22%.

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти, Розувастатин показва адитивна ефективност при намаляване на триглицеридите, когато е приеман в комбинация с фенофибрат и -увеличение на нивото на HDL-C в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

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

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

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо (n=8901) или розувастатин 20 mg веднъж дневно (n=8901) и са проследени за среден период от 2 години.

Концентрациите на LDL-холестрола бяха понижени 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 базичен риск по Framingham >20% (1558 лица) имаше значителна редукция в комбинирания крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инфаркт и миокарден инфаркт ($p = 0,028$) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията за 1000 пациентогодини беше 8,8. Тоталната смъртност беше непроменена в тази високорискова група ($p = 0,193$). При post-hoc анализ на високорискова подгрупа от лица (9302 лица общо) с изходна оценка на риска >5% (екстраполиран да включи лица над 65 години) имаше значителна редукция в комбинирания крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инфаркт и миокарден инфаркт ($p = 0,0003$) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията беше 5,1 за 1000 пациентогодини. Тоталната смъртност беше непроменена в тази високо-рискова група ($p = 0,076$).



В проучването JUPITER 6,6% от лицата с розувастатин и 6,2% от лицата с плацебо прекратиха приема на изследваното лекарство поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, които доведоха до прекратяване на лечението бяха: мигалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), коремна болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани събития с ниво по-голямо и равно на плацебо бяха 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 мигалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

Педиатрична популация

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

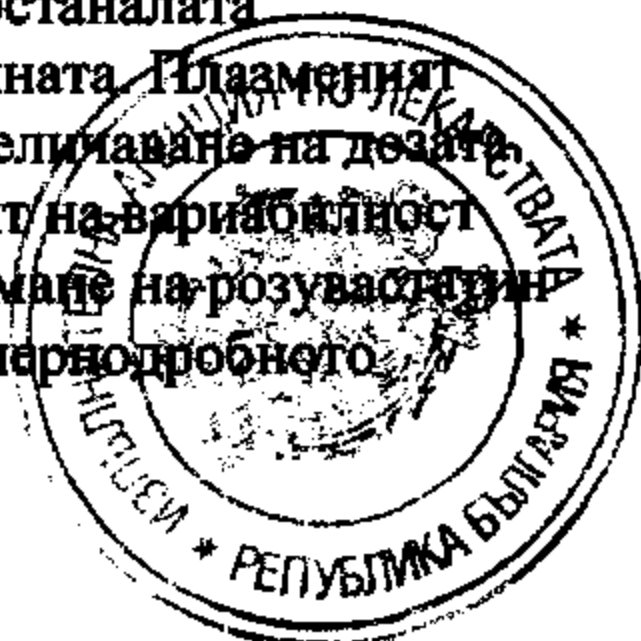
Абсорбция

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

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

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, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-десметил и лактон. N-десметил е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактон се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуктазата.

Елиминиране: Приблизително 90% от розувастатин се елиминират като непроменено лекарство с фекалиите (абсорбирано и неабсорбирано лекарствено вещество), като останалата част се екскретира с урината. Около 5% се екскретира непроменен в урината. Плазменият полуживот е около 19 часа. Плазменият полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра на час (коefficient на вариативност 21,7%). Както при други инхибитори на редуктазата чернодробното поемане на розувастатин включва мембранный 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 дозиране.

Специфични популации

Възраст и пол: Възрастта или полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при възрастни и деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е сходна с тази на възрастните доброволци (вж. „Педиатрична популация“ по-долу).

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

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

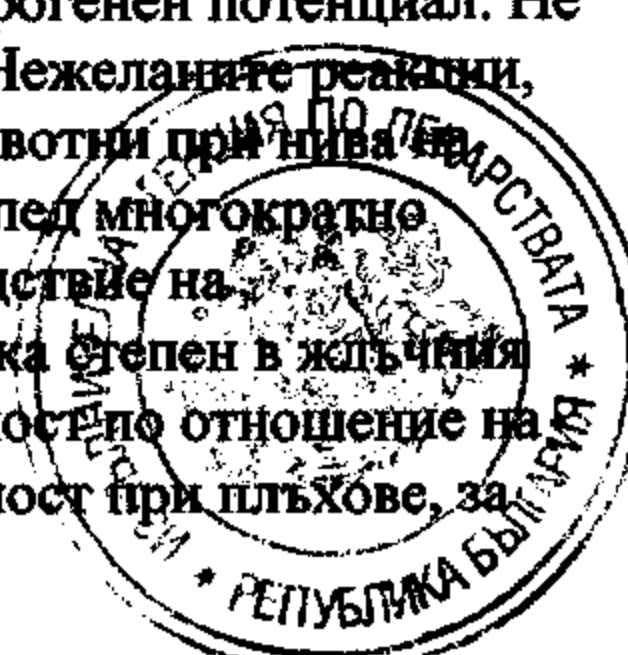
Чернодробна недостатъчност: В едно проучване на лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с резултат по Child-Pugh 7 или по-нисък. При двама пациенти с тежко чернодробно увреждане (резултат по Child-Pugh 8 и 9) системната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

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

Педиатрична популация: две фармакокинетични проучвания с розувастатин (прилаган под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10-17 години показват, че експозицията при педиатричните пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастните пациенти. Затова не се очаква голямо отклонение при сравняваните дози.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не са показали специален риск при хора въз основа на стандартните проучвания за безопасност върху основните системи, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Не са провеждани специфични изследвания, 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 са следните: в изпитвания за токсичност след многократно приложение се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения, 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 при плъхове, за



която се съди по намалените големина, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при матернотоксични дози на системна експозиция няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лудипрес® (лактоза монохидрат, повидон К 30, кросповидон)

Целулоза на прах

Коповидон

Колоиден, безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Опадрай® II 85Ф18422 ([частично хидролизиран поливинилов алкохол; макрогол, титанов диоксид, талк])

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за защита от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките се предоставяват в блистери от комбинирано oPA-Alu-PVC фолио, запечатани с алуминиево фолио.

Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 5 mg филмирани таблетки:

Налични опаковки от 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 154, 196, 252 таблетки.

Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 10 mg филмирани таблетки:

Налични опаковки от: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 таблетки.

Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 20 mg филмирани таблетки:

Налични опаковки от: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 таблетки.

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 съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 5 mg - Рег. № 20160198
Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 10 mg - Рег. № 20160199
Розувастатин ЕС ПИ ЕМ 20 mg - Рег. № 20160200

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

22.06.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2016

