

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110638/39/40
Разрешение №	B6/M7M6-60574-6
Срок на действие №	13-10-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Розувастатин СЪН 5 mg филмирани таблетки
Rosuvastatin SUN 5 mg film-coated tablets

Розувастатин СЪН 10 mg филмирани таблетки
Rosuvastatin SUN 10 mg film-coated tablets

Розувастатин СЪН 20 mg филмирани таблетки
Rosuvastatin SUN 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg розувастатин (rosuvastatin), еквивалентни на 5.198 mg розувастатин калций.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 42.952 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (rosuvastatin), еквивалентни на 10.395 mg розувастатин калций.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 85.905 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (rosuvastatin), еквивалентни на 20.790 mg розувастатин калций.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 171.810 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светложълто до жълто оцветени кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "RT 1" върху едната страна и плоски от другата страна.

Светлорозово до розово оцветени кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "RT 2" върху едната страна и плоски от другата страна.

Светлорозово до розово оцветени кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "RT 3" върху едната страна и плоски от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

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



задоволителен.

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

Предотвратяване на сърдечно-съдови събития

Предотвратяване на значителни сърдечно-съдови събития при пациенти, за които е преценено, че са в повишен риск за първоначално сърдечно-съдово събитие (вж. точка 5.1), като добавка към коригирането на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечението пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението. Дозировката трябва да бъде индивидуално определена, в съответствие с целта на лечението и отговора на пациента, използвайки съвременните консенсусни насоки.

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

Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчаната начална доза е 5 mg или 10 mg, прилагани перорално веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при пациенти, преминали от друг инхибитор на хидрокси-метил-глутарил-коензим А (HMG CoA) редуктазата. При избора на начална доза трябва да се вземат предвид нивото на холестерола на отделния пациент и бъдещия сърдечно-съдов риск, както и потенциалния риск за нежелани реакции (вж. по-долу). При необходимост, дозата може да се коригира като се премине на следващото дозово ниво след 4 седмици (вж. точка 5.1).

Предвид повишената честота на съобщаване на нежелани реакции при доза от 40 mg, в сравнение с по-ниските дози (вж. точка 4.8), крайното титриране до максималната доза от 40 mg трябва да се има предвид само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (с изключение на хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) в повишен сърдечно-съдов риск (особено при тези с фамилна хиперхолестеролемия), които не осъществяват целта на лечението при доза от 20 mg и при които ще се извършва рутинно проследяване (вж. точка 4.4). При започване на лечение с 40 mg се препоръчва постоянно наблюдение на пациента от специалист.

Предотвратяване на сърдечно-съдови събития

При проучване върху намаляване на риска от сърдечно-съдови събития използваната доза е била 20 mg дневно (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Употребата при деца трябва да бъде осъществявана само от специалисти.

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

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

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



обичайният дозов диапазон е 5-20 mg перорално веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дозите, по-големи от 20 mg, не са проучени при тази популация.

Титрирането трябва да се извършва съобразно индивидуалния отговор и поносимостта при педиатрични пациенти, както се препоръчва в препоръките за педиатрично лечение (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна диета за понижаване на холестерола преди началото на лечението с розувастатин; тази диета трябва да продължи по време на лечението с розувастатин.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При деца на възраст между 6 и 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната максимална доза е 20 mg веднъж дневно.

Препоръчва се начална доза от 5 до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от възрастта, теглото и предишната употреба на статини. Титрирането до максималната доза от 20 mg веднъж дневно трябва да се извършва съобразно индивидуалния отговор и поносимостта при педиатрични пациенти, съгласно препоръките за педиатрично лечение (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да бъдат подложени на стандартна диета за понижаване на холестерола преди започване на лечение с розувастатин; тази диета трябва да продължи и по време на лечението с розувастатин.

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

Таблетката от 40 mg не е подходяща за приложение при педиатрични пациенти.

Деца на възраст под 6 години

Безопасността и ефикасността при употребата от деца на възраст под 6 години не е изследвана. Поради това, розувастатин не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години.

Употреба в старческа възраст

При пациенти > 70 години се препоръчва начална доза от 5 mg (вж. точка 4.4). Не е необходимо друго коригиране на дозата в зависимост от възрастта.

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Препоръчителната начална доза при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min) е 5 mg. Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Употребата на розувастатин при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за всички дозови режими (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Дозировка при пациенти с чернодробно увреждане

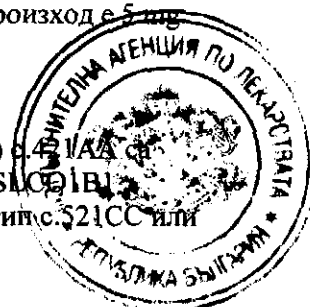
Не е наблюдавано повишение в системната експозиция на розувастатин при пациенти с резултати 7 или по-ниски по скалата на Child-Pugh. Повишена системна експозиция, обаче, е наблюдавана при пациенти с резултати 8 и 9 по скалата на Child-Pugh (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се има предвид оценката на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Липсва опит при пациенти с резултати над 9 по скалата на Child-Pugh. Розувастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Раса

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция (вж. точка 4.3, точка 4.4 и точка 5.2). Препоръчаната начална доза при пациенти с азиатски произход е 5 mg. Дозировката от 40 mg е противопоказана при тези пациенти.

Генетичен полиморфизъм

Показано е, че генотиповете SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC and ABCG2 (BCRP) c.414A/A са свързани с повишаване на експозицията (AUC) на розувастатин, в сравнение с SLCO1B1 c.521TG and ABCG2 c.421CC. За пациентите, за които е известно, че имат генотип c.521CC или



c.421AA, се препоръчва максимална еднократна дневна доза от 20 mg розувастатин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Дозировка при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия
При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия препоръчаната начална доза е 5 mg (вж. точка 4.4).

При някои от тези пациенти дозировката от 40 mg е противопоказана (вж. точка 4.3).

Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин, поради 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). На предписващите лекари се препоръчва да вземат предвид съответната лекарствена информация, когато обмислят прилагане на такива продукт заедно с розувастатин.

Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни лекарства и, ако е необходимо, да се има предвид временно преустановяване на терапията с Розувастатин СЪН. В случаи, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Розувастатин СЪН е неизбежно, трябва внимателно да се обмислят ползата и риска от съпътстващата терапия и корекции на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Розувастатин СЪН е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза, превишаващо три пъти горната граница на нормата (ULN);
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- при пациенти с миопатия;
- при пациенти, приемащи едновременно софосбувир/велпатасавир/воксиапревир (вж. точка 4.5);
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин;
- по време на бременност, кърмене и при жени с детороден потенциал, неприлагащи подходящи контрацептивни мерки.

Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min);
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност с друг инхибитор на хидроксид-метил-глутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата или с фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- ситуации, при които може да възникне повишение в плазмените нива;
- пациенти от азиатската раса;
- едновременна употреба на фибрати (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-ленти, предимно с тубулен произход и, в повечето случаи, с преходен или интермитентен характер. Протеинурията не е била доказана



като прогностична за остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Съобщената честота на сериозни бъбречни събития при пост-маркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Необходимо е да се има предвид оценка на бъбречната функция по време на рутинното проследяване на пациенти, лекувани с доза от 40 mg.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза, са съобщавани за лекувани с Розувастатин СЪН пациенти при прилагане на всички дозови режими, особено при дози > 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са съобщавани при употребата на езетимиб в комбинация с инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Фармакодинамично взаимодействие не може да бъде изключено (виж точка 4.5) и е необходимо упражняване на повишено внимание при комбинираната им употреба. Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, съобщената честота на свързаната с Розувастатин СЪН рабдомиолиза при пост-маркетинговата 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 увеличаване на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако стойността на СК е значително повишена при изходното ниво (> 5 пъти горната граница на нормата), е необходимо да се осъществи изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5 - 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК > 5 пъти горната граница на нормата, лечението не трябва да се започва.

Преди лечението

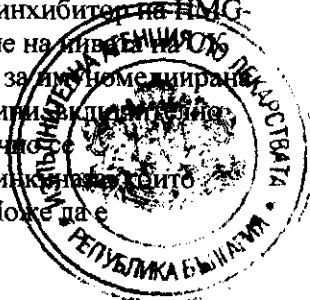
Както други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Розувастатин СЪН трябва да бъде предписван с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или с фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- възраст > 70 години;
- ситуации, при които може да възникне повишение в плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).
- едновременна употреба на фибрати.

При такива пациенти трябва да се вземе под внимание съотношението риск от лечението/възможна полза и се препоръчва клинично наблюдение. Ако стойностите на СК са значително повишени при изходното ниво (> 5 пъти горната граница на нормата), лечението не трябва да се започва.

По време на лечението

Пациентите се задължават незабавно да съобщават за необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Лечението трябва да се преустанови, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 пъти горната граница на нормата) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори ако нивото на СК е $\leq$ 5 пъти горната граница на нормата). Ако симптомите отзвучат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата в най-ниска доза под наблюдение. Рутинното проследяване на нивата на СК при пациенти без симптоми не е основателно. Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM) по време на или след лечението със статини, включително с розувастатин. Имуномедираната некротизираща миопатия (IMNM) клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които персистират независимо от преустановяването на лечението със статини. Може да е



необходимо допълнително нервномускулно или серологично изследване. Може да се наложи лечение с имunosупресиращи лекарства.

При клиничните изпитвания липсват доказателства за повишени ефекти върху скелетната мускулатура при малкия брой пациенти, лекувани с розувастатин и друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия, обаче, е наблюдавано 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, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това, комбинацията от Розувастатин СЪН и гемфиброзил не се препоръчва. Ползата от допълнителни промени в липидните нива в резултат от комбинираната употреба на Розувастатин СЪН и фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. Дозировката от 40 mg е противопоказана при едновременна употреба на фибрат (вж. точка 4.5 и точка 4.8).

Розувастатин СЪН не трябва да се приема едновременно с комплексно действащи съединения на фузидовата киселина или в срок до 7 дни след края на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на комплексно действаща фузидова киселина се счита за наложително, лечението със статин би трябвало да се преустанови, докато продължава лечението с фузидова киселина. Съобщават се случаи на рабдомиолиза (включително смъртни случаи) при пациенти, приемащи едновременно фузидова киселина и статини (вж. раздел 4.5). Пациентите трябва да бъдат предупредени да потърсят незабавно медицинска помощ, ако почувстват симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност. Статиновата терапия може да бъде подновена седем дни след последната доза фузидова киселина. В изключителни случаи, при които се налага продължителен прием на комплексно действаща фузидова киселина, например при лечението на остри инфекции, едновременният прием на Розувастатин СЪН и фузидова киселина следва да се изписва, като се разглежда всеки отделния случай и се осъществява постоянен и стриктен медицински контрол.

Розувастатин СЪН не трябва да се употребява при пациенти с остри, сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност, вторични по отношение на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, значителна оперативна интервенция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

Тежки кожни нежелани реакции

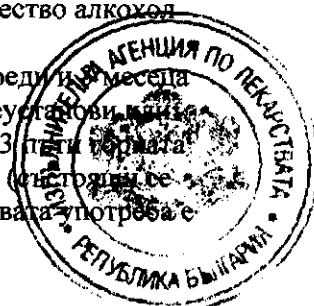
Тежки кожни нежелани реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са докладвани при употребата на розувастатин (вж. точка 4.8). По време на назначаването му, пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, лечението с розувастатин трябва да бъде преустановено незабавно и да бъде обмислено алтернативно лечение.

Ако пациентът развие сериозна реакция на SJS или DRESS при употребата на розувастатин, лечението с розувастатин не трябва да се подновява при този пациент.

Ефекти върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Розувастатин СЪН трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Препоръчително е да се направят функционални чернодробни изследвания преди и месец след започване на лечението. Лечението с Розувастатин СЪН трябва да се преустанови, когато дозировката да се намали, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата. Съобщаваната честота за сериозни чернодробни събития (включително смъртни случаи) при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg.



При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреозидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с Розувастатин СЪН.

Раса

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

Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли както ползата от липидопонижаване чрез употреба на Розувастатин СЪН при пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциалът за повишени плазмени концентрации на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на Розувастатин СЪН при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точки 4.2 и 4.5).

Непоносимост към лактоза

Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Интерстициална белодробна болест

Има съобщения за изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при дългосрочно лечение (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, провеждана при диабет. Този риск, обаче, се надделява от редуцията 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

Оценката на линейното израстване (височина), теглото, индекса на телесната маса (BMI) и вторичните полови белези на половото съзряване по скалата на Танер при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години, приемащи розувастатин, е ограничена до период от две години. След две години лечение не е наблюдаван 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 СК > 10 пъти горната граница на нормата и мускулни симптоми след упражнение или повишена физическа активност са наблюдавани по-често, в сравнение с наблюденията от клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Лактоза



Това лекарство съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен 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 ъптейк транспортер OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортерни протеини, може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5, и таблица 1).

Циклоспорин: При едновременно лечение с розувастатин с циклоспорин стойностите на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. таблица 1). Розувастатин СЪН 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, е било свързано с приблизително три- и седем-кратно увеличение, съответно на AUC- и C_{max} на розувастатин. Едновременното приложение на Розувастатин СЪН и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата на Розувастатин СЪН, въз основа на очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 и таблица 1).

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). Въз основа на данните от специфични проучвания за лекарствени взаимодействия, не може да се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, останалите медикаменти от групата на фибратите и липидопонижаващите дози (> или равни на 1 g на ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от миопатия при едновременно приложение с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат миопатия и при самостоятелно приложение. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременен прием на фибрат (вж. точка 4.3 и точка 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

Езетимиб: Едновременното приложение на 40 mg розувастатин и 10 mg езетимиб не променя AUC на тези продукти при прилагането им на здрави доброволци. Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб е довело до 1,2-кратно повишение на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (таблица 1). Не може да се изключи, обаче, фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб от гледна точка на нежеланите 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 отслабва, когато антиацидите се дават 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

Еритромицин: Едновременният прием на розувастатин и еритромицин е довел до



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

Ензими от системата на цитохром P450: Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. В допълнение, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. 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.

Тикагрелор: Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от натрупване на розувастатин. Въпреки, че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременната употреба на тикагрелор и розувастатин е довела до намаляване на бъбречната функция, увеличаване на нивото на СРК и рабдомиолиза.

Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също таблица 1): Когато е необходимо да се прилага Розувастатин СЪН едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на розувастатин трябва да се коригират. На предписващите лекари се препоръчва да вземат предвид съответната лекарствена информация, когато обмислят прилагане на такива продукти заедно с розувастатин. Започва се с доза на розувастатин от 5 mg, един път дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на Розувастатин СЪН трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин няма вероятност да надвиши тази на дневна доза от 40 mg Розувастатин СЪН, приет без взаимодействия с лекарствени продукти, например доза от 20 mg Розувастатин СЪН с гемфиброзил (1,9-кратно повишение) и доза от 10 mg Розувастатин СЪН с комбинация ритонавир/атазанавир (3,1-кратно повишение).

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

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

Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400mg-100mg-100mg) + Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg единична доза	7,4 пъти ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти на ден до 200 mg два пъти на ден, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑
Даролутамид 600 mg 2 x дн., 5 дни	5 mg, единична доза	5,2 пъти ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	



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 два пъти на ден, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9 пъти ↑

Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Елтромболаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична 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, единична доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти на ден	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**

Намаляване на AUC на розувастатин

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
---	--------------------------------	-----------------------------------



Еритромицин 500 mg четири пъти на ден, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Баикалин 50 mg три пъти на ден, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓

*Данните, посочени като x пъти промяна, представят просто съотношение между едновременно приложение и приложение на розувастатин самостоятелно. Данните, посочени като % представят процента разлика, отнесен на самостоятелното приложение на розувастатин.

Повишаването е представено като „↑“, без промяна като „↔“, понижението като „↓“.

**Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки розувастатин, таблицата представя най-значимото съотношение.

Следните лекарствени продукти/комбинации не оказват клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение:

Алеглитазар 0,3 mg приложение за 7 дни; Фенофибрат 67 mg 7 дни приложение три пъти на ден; Флуконазол 200 mg 11 дни приложение веднъж дневно; Фозампренавир 700 mg /ритонавир 100 mg 8 дни приложение два пъти на ден; Кетоконазол 200 mg 7 дни приложение два пъти на ден; Рифампин 450 mg 7 дни приложение веднъж дневно; Силимарин 140 mg 5 дни приложение три пъти на ден.

Ефект на розувастатин върху едновременно приемани лекарствени продукти

Антагонисти на витамин К: Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечението или възходящото титриране на дозата на Розувастатин СЪН при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант), може да доведе до повишение на INR (International Normalised Ratio). Прекъсването на лечението или низходящото титриране на дозата на Розувастатин СЪН може да доведе до намаляване на INR. При такива случаи е желателно подходящо мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия (HRT): Едновременният прием на розувастатин и перорален контрацептив е довел до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел, съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се имат предвид, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, приемащи едновременно розувастатин и хормонозаместваща терапия, поради което възникването на подобен ефект не може да се изключи. Комбинацията, обаче, е била широко употребявана при жени в клинични изпитвания и е била добре толерирана.

Други лекарствени продукти:

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

Фузидова киселина: Не са провеждани проучвания за изследване на взаимодействия между розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолизис, може да бъде увеличен при едновременното приемане на комплексно действаща фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (дали то е фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) все още не е известен. Съобщават се случаи на рабдомиолизис (включително смъртни случаи) при пациенти, приемащи едновременно тези медикаменти.



Ако е необходимо лечение с комплексно действаща фузидова киселина, лечението с Розувастатин СЪН би трябвало да се прекрати по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Розувастатин СЪН е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Тъй като холестеролът и другите продукти от биосинтеза на холестерола са важни за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата превишава ползата от лечението по време на бременност. Проучванията при животни предоставят ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечението с този лекарствен продукт, приемът трябва да бъде незабавно преустановен.

Розувастатин се отделя в млякото на плъхове. Липсват данни за отделяне в млякото при хора (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за определяне ефектите на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства, обаче, е малко вероятно засягането на тази способност от розувастатин. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да възникне замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Табличен списък на нежеланите реакции

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

Честотата на нежеланите реакции е съобразена със следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

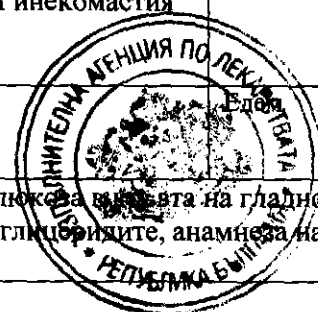
Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, базирани на данни от клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит

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 Замаяност			Полиневропатия Загуба на памет	Периферна невропатия Нарушения на съня (вкл. инсомния и кошмари)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Запек Гадене Болка в корема		Панкреатит		Диария
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни трансаминази	Жълтеница Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив Уртикария			Синдром на Stevens Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия		Миопатия (вкл. миозит) Рабдомиолиза Лупус-подобен синдром Руптура на мускул	Артралгия	Имуномедиирана некротизираща миопатия Сухожилни увреждания, понякога усложнени от руптура
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата				Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения				

¹Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза в кръвта на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, индекс на телесна маса >30 kg/m², повишени стойности на триглицеридите, анамнеза на хипертония).



Подобно на 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 с 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 ++ или повече. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или отзвучава спонтанно в процеса на лечението. 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 данните от клиничните изпитвания показват, че честотата ѝ е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура: Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и, рядко, рабдомиолиоза със и без остра бъбречна недостатъчност, са съобщавани за пациенти, лекувани с розувастатин, при прилагане на всички дозови режими, особено при дози >20 mg.

Свързано с дозировката увеличение на нивата на СК е наблюдавано при пациенти, приемащи розувастатин; болшинството от случаите са били леки, асимптоматични и преходни. Ако нивото на СК се повиши (>5 пъти горната граница на нормата), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, свързано с дозировката увеличение на трансаминазите, е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; болшинството от случаите са били леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани събития са били съобщавани при някои статини:

- Сексуална дисфункция;
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.4).

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

Педиатрична популация: Повишаване на креатинкиназата >10 пъти горната граница на нормата и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в 52-седмично клинично проучване на деца и юноши, в сравнение с възрастни (вж. точка 4.4). По отношение на останалите аспекти профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши, в сравнение с възрастни.

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 Пирев“ №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 назначат поддържащи мерки според нуждата. Чернодробната



функция и нивата на СК трябва да се проследяват. Малко е вероятно хемодиализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата
АТС код: C10A A07

Механизъм на действие

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

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

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

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

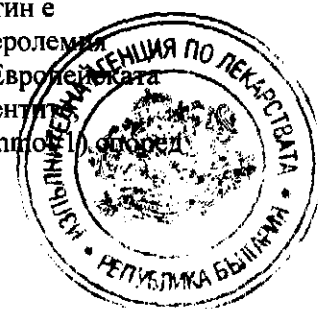
Терапевтичен ефект се наблюдава до 1 седмица от началото на лечението и 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици.

Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.

Клинична ефикасност и безопасност

Розувастатин е ефективен при възрастни с 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, лекувани с 10 mg, са достигнали прицелните стойности за нивата 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 розувастатин от 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-холестерол се понижава с 53%. 33% от пациентите достигат стойностите на LDL-холестерол (<3 mmol/l) според EAS.

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

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

В едно мултицентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (METEOR) 984 пациенти на възраст между 45 и 70 години и с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като риск по Framingham $< 10\%$ за 10 години) и със среден LDL-C от 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване дебелината на каротидната интима медия (Carotid Intima Media Thickness, CIMT), са рандомизирани на 40 mg розувастатин един път дневно или на плацебо за 2 години. Розувастатин е забавил значително степента на прогресия на максималната CIMT в 12 участъка на каротидната артерия, в сравнение с плацебо, с -0,0145 mm/година [95% доверителен интервал -0,0196; -0,0093; $p<0,0001$]. Промяната спрямо изходното ниво е била -0,0014 mm/година (-0,12%/година (незначима) за розувастатин, в сравнение с прогресия от +0,0131 mm/година (1,12%/година ($p<0,0001$)) за плацебо)). При все това не е доказана пряка взаимовръзка между намалението на CIMT и понижението на риска от сърдечно-съдови събития.

Проучваната в METEOR популация е нискорискова за коронарно сърдечно заболяване и не е представителна за прицелната популация на розувастатин 40 mg. Дозирането от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия в повишен сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).

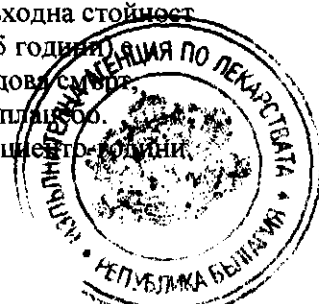
В проучването JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) ефектът на розувастатин върху появата на големи атеросклеротични сърдечно-съдови събития е оценяван при 17 802 мъже (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо ($n=8\,901$) или на розувастатин 20 mg един път дневно ($n=8\,901$) и са проследявани за средна период от 2 години.

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

При post-hoc анализ на високорискова подгрупа от лица с изходна стойност за риска по Framingham $>20\%$ (1 558 лица) е установено значимо понижение в комбинирания крайна точка за сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ($p=0,028$) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Понижението на абсолютния риск в нивото на събитията за 1 000 пациенто-години е било 8,8. Общата смъртност е била непроменена в тази високорискова група ($p=0,193$).

При post-hoc анализ на високорискова подгрупа от лица (общо 9 302 лица) с изходна стойност за риска по SCORE $\geq 5\%$ (екстраполирана така, че да включва участници над 65 години) е установено значимо понижение в комбинирания крайна точка за сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ($p=0,0003$) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Понижението на абсолютния риск в нивото на събитията е било 5,1 за 1 000 пациенто-години. Общата смъртност е била непроменена в тази високорискова група ($p=0,076$).



В изпитването JUPITER е имало 6,6% участници на розувастатин и 6,2% участници на плацебо, които са преустановили употребата на проучваното лекарство поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, които са довели до преустановяване на лечението са били: мигалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), абдоминална болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани събития, с честота по-голяма или равна на тази при плацебо, са били инфекция 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 двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово, 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 до 17 години (стадий по Танер II-V, момичета поне 1 година след първа менструация) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, получават розувастатин 5, 10 или 20 mg или плацебо дневно в продължение на 12 седмици и след това всички получават розувастатин дневно в продължение на 40 седмици. В началото на проучването приблизително 30% от пациентите са били на възраст между 10-13 години, а приблизително 17%, 18%, 40% и 25% са били в стадий по Танер съответно II, III, IV и V.

LDL-холестерол е намалял с 38,3%, 44,6% и 50,0% при лечение с 5, 10 и 20 mg розувастатин 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 е установен никакъв ефект върху растежа, теглото, телесната маса или половото съзряване (вж. точка 4.4). Това проучване (n=176) не е предназначено за сравняване на редки нежелани лекарствени реакции.

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

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

Розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg също постига статистически значими средни промени спрямо изходните нева за следните вторични показатели на липидите и липопротеините: HDL-C, TC, не-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL -C, TG/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Всяка от тези промени е в посока на подобряване на липидните отговори и са с продължителност повече от 2 години.

Няма ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване след 24-месечна терапия (вж. точка 4.4).

Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово, кръстосано проучване с 20 mg веднъж дневно спрямо плацебо при 14 деца



юноши (на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проучването включва активна 4-седмична встъпителна фаза на диета, по време на която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg, една кръстосана фаза, която включва период от 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg, предшествана или последвана от 6-седмично лечение с плацебо и 12-седмична поддържаща фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които постъпват в проучването за терапия с езетимиб или афереза, продължават лечението си през целия период на проучването.

Наблюдава се статистически значимо ($p=0.005$) намаление на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/l) след 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо. Наблюдавани са статистически значими намаления на общия холестерол (20.1%, $p = 0.003$), не-HDL-C (22.9%, $p=0.003$) и ApoB (17.1%, $p=0.024$). Понижение също се наблюдава при триглицеридите, съотношенията LDL-C/HDL-C, Общ C/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо. Намалението на LDL-C след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, последвано от 6 седмици на лечение с плацебо, се запазва в продължение на 12 седмици непрекъснато лечение. Един пациент е имал допълнително последвало намаление на LDL-C (8.0%), Общ-C (6.7%) и не-HDL-C (7.4%) след 6 седмично лечение с 40 mg след повишаване на дозата

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

При 7-те оценявани деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия от отвореното проучване с форсирано титриране (виж по-горе), процентното понижение на LDL-C (21.0%), Общ C (19.2 %) и не-HDL-C (21,0%) от изходното ниво след 6 седмично лечение с розувастатин 20 mg е в съответствие с тези, наблюдавани в посоченото по-горе проучване при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултатите от проучванията с розувастатин при всички подгрупи от педиатричната популация за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, първична комбинирана (смесена) дислипидемия и за профилактика на сърдечносъдови събития (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Максималните плазмени концентрации на розувастатин се достигат приблизително на 5-ия час след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

Разпределение: Розувастатин се поема екстензивно от черния дроб, който е основното място за 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%.

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 инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

Елиминиране: Приблизително 90% от дозата на розувастатин се екскретира непроменена в фекалите (абсорбирано и неабсорбирано лекарствено вещество), а останалата част се отделя в урината. Около 5% се екскретира непроменена в урината.



Плазменият полуживот е около 19 часа.

Плазменият полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Геометрично средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра на час (коефициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембрания преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

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

Специални популации:

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

Раса: Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) се наблюдава двукратно повишение на медианните AUC и C_{max} , в сравнение с индивидите от кавказката раса; индийците с азиатски произход показват приблизително 1,3-кратно повишение на медианните AUC и C_{max} . 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.

Бъбречно увреждане: В проучване при индивиди с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на метаболита N-десметил. Лицата с тежко увреждане (креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min}$) са имали трикратно увеличение на плазмената концентрация и девет пъти по-висока концентрация на метаболита N-десметил, в сравнение със здравите доброволци. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са били приблизително 50% по-високи, в сравнение с тези при здрави доброволци.

Чернодробно увреждане: В проучване при индивиди с различна степен на чернодробно увреждане не са получени доказателства за повишена експозиция на розувастатин при участници с резултат 7 или по-нисък по скалата на Child-Pugh. При двама участника с тежко чернодробно увреждане (резултат 8 и 9 по скалата на Child-Pugh), обаче, системната експозиция е била увеличена най-малко два пъти, в сравнение с участниците с по-нисък резултат по скалата на Child-Pugh. Липсва опит при пациенти с резултат над 9 по скалата на Child-Pugh.

Генетичен полиморфизъм: Диспозицията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, 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 с.521CC и ABCG2 с.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 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Това специфично генотипизиране не е установено в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм се препоръчва по-ниска дневна доза на розувастатин.

Педиатрична популация: Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (приложен под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 10 до 17 или от 6 до 17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатричните пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастните пациенти. Експозицията на розувастатин е била предвидима по



отношение на дозата и времето в продължение на 2-годишен период.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал. Специфичните изследвания за ефектите върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, са както следва: в изпитвания за токсичност след многократно прилагане 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

Таблетка от 5 mg

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Натриев цитрат
Магнезиев стеарат
Кросповидон

Филмово покритие:

Опадрай жълт (хипромелоза, титанов диоксид (E 171), макрогол 400, железен оксид жълт (E 172))

Таблетки от 10, 20 mg

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Натриев цитрат
Магнезиев стеарат
Кросповидон

Филмово покритие:

Опадрай розов (хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400, железен оксид розов (E 172))

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C, в оригиналната опаковка.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Студено формован блистер от полиамид/ алуминиево фолио/ поливинил хлориден филм

Студено формован блистер с вложка от сушител: полиамид/ алуминиево фолио/ полиетилен + сушител/HDPE обвивка

Розувастатин филмирани таблетки са налични в опаковки от 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87, 2132 JH Hoofddorp, Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per № 20110638 Розувастатин СЪН 5 mg таблетки

Per № 20110639 Розувастатин СЪН 10 mg таблетки

Per № 20110640 Розувастатин СЪН 20 mg таблетки

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

Дата на първо разрешаване: 31 октомври 2011 г./18 януари 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2022