

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Русокон 10 mg филмирани таблетки
Rusocon 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Русокон 10 mg филмирани таблетки съдържа 10 mg розувастатин (rosuvastatin) като розувастатин калций (rosuvastatin calcium).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 101,3 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Русокон 10 mg филмирани таблетки са светлорозови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с релефна делителна черта от двете страни, разделяща „11” и „36” от едната страна и „10” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

Възрастни, юноши и деца на или над 6-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия (тип Ia, включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип Ib), като добавка към диетата, когато резултата от диетата и други нефармакологични мерки (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) е незадоволителен.

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

Превенция на сърдечно-съдови събития

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на терапията, пациента 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.

Дозировка

Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчваната начална доза е 5 или 10 mg веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата. При

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2018 0060
Разрешение №	B61/M7/Mp- E1326
Одобрение №	06-01-2023



избора на началната доза трябва да се имат предвид нивото на серумния холестерол на отделния пациент, бъдещия сърдечно-съдов риск и риска 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 от специалист.

Превенция на сърдечно-съдови събития

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

Педиатрична популация

Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

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

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

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

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При деца на възраст между 6 и 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно. Има ограничен опит с дози различни от 20 mg при тази популация.

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

Деца по-малки от 6 години

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

Употреба при пациенти в старческа възраст

Препоръчаната 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.

Дозироване при пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се прилагат обичайните дози. При пациенти с умерено бъбречно увреждане препоръчаната 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 Русокон е противопоказана (вж. точка 4.3 и точка 5.2).



Дозиране при пациенти с чернодробно увреждане

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка <7 по скалата на Child-Pugh. Въпреки това, повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка 8 и 9 по скалата на Child-Pugh (вж. точка 5.2). При тези пациенти е необходимо да се има предвид оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма опит при пациенти с оценка над 9 по скалата на Child-Pugh. Русокон е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (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 първоначална доза при пациенти от азиатски произход е 5 mg. При тези пациенти е противопоказано приложение на доза от 40 mg.

Генетичен полиморфизъм

Показано е, че генотиповете SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA са свързани с повишаване на експозицията (AUC) на розувастатин в сравнение с SLCO1B1 c.521TT и 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 Русокон (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Дозиране при пациенти, предразположени към развитие на миопатия

При пациенти с предразполагащи фактори за развитието на миопатия препоръчаната 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 Русокон 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 Русокон. В ситуации, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Русокон е неизбежно, ползата и риска от съпътстващата терапия и корекции на дозата на Русокон трябва внимателно да се обмислят (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Русокон е противопоказан:

- При пациенти със свръхчувствителност към активното вещество към или 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 серумните трансаминази надвишаващо три пъти 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, когато не могат да бъдат взети подходящи контрацептивни мерки.

Дозата 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.
- Анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друг медикамент от групата на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата или с фибрат.
- Злоупотреба с алкохол.
- 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

Ефекти върху бъбреците

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

Ефекти върху скелетната 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 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 в изходното ниво (>5 пъти горната допустима граница), в рамките на 5-7 дни трябва да бъде направен тест за потвърждаване на резултата. 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 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 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 (по-високо от 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 свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (>5 пъти горната граница на нормата) или мускулните симптоми причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е ≤ 5 пъти горната допустима граница). Ако симптомите изчезнат 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 наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е оправдано.

Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM), 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 невромускулно или серологично изследване. Може да се наложи лечение с имunosупресивни лекарства.

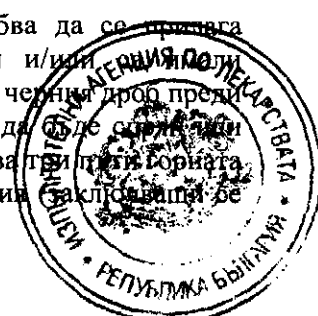
При клинични изпитвания на розувастатин няма данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган с друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA 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 не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на розувастатин и фибрати или ниацин 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).

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

Русокон не трябва да се употребява при пациенти с остри и 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).

Ефекти върху черния дроб

Както другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, розувастатин трябва да се прилага внимателно при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или имат предимно заболяване на черния дроб. Препоръчително е да се направят изследвания на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Приемът на розувастатин трябва да бъде спрян, ако дозата трябва да се намали, ако нивото на серумните трансминази надвишава три пъти горната граница на нормата. Докладваната честота на сериозни чернодробни събития, включващи се



главно в увеличени чернодробни трансаминази) 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 Русокон.

Раса

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

Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли както ползата от липидопонижаване чрез прием на розувастатин при пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциала за повишена плазмена концентрация на розувастатин при започване терапията и титриране на дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с определени протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точки 4.2 и 4.5).

Непоносимост към лактоза

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

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 дават основание да се предполага, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, високорискови за развитие на диабет, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на стандартно лечение, провеждано при диабет. Този риск обаче се навишава от намаляването 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 kg/m², 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 6 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 СК >10xULN 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).



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на едновременно прилагани лекарствени продукти върху розувастатин

Инхибитори на транспортерните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортерни протеини, включително чердробния 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. 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). Русокон е противопоказан при пациенти, които едновременно приемат 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).

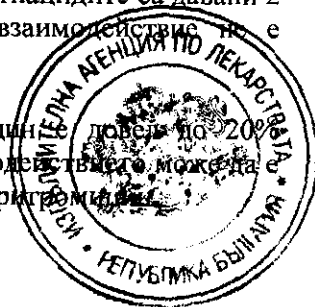
Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, показват, че не се очаква значимо взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат и други фибрати и липидопонижаващите дози (в дози ≥ 1 g на ден) ниацин (никотинова киселина), повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат появата на миопатия и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременен прием на фибрати (вж. точки 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 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% намаляване на AUC(0-t) и 30% намаляване 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-медириания 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 от 5 mg розувастатин 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 да не надвиши тази на 40 mg дневна доза розувастатин, приет без взаимодействащи лекарствени продукти, напр. доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9 пъти), и доза от 10 mg розувастатин с комбинация с ритонавир/атазанавир (повишение от 3,1 пъти).

Таблица 1. Влияние на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC, в изходящ ред) от публикувани клинични проучвания

Дозов режим на взаимодействиращото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 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 ↑
Симепревир 150 mg OD, 7 дни	10 mg еднократна доза	2,8 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 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, еднократна доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Не е наличен	1,4 пъти ↑



Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	**1,4 пъти ↑
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно, 14 дни	**1,2 пъти ↑
Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	↔
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 на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	28% ↓
Баикаин 50 mg три пъти дневно, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47% ↓

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

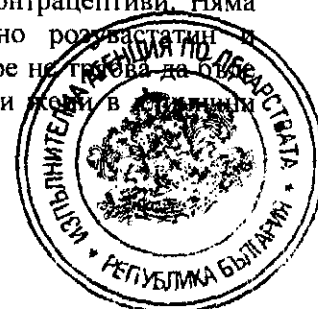
Повишението е представено като „↑“ без промяна като „↔“, понижението като „↓“.

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

Влияние 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 повишаване на Международното нормализирано съотношение (INR). Прекъсването на лечението или намаляване на дозата на титриране с розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва подходящо мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместителна 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 хормонозаместителна терапия. Ето защо, взаимодействието описано по-горе не трябва да бъде изключено. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана при женовски изпитвания и е била толерирана добре.



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

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

Ако терапията с фузидова киселина за системно приложение е наложителна, лечението с розувастатин трябва да бъде прекъснато по време на периода на лечение 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 е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Бременност

Жените 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, приема трябва да бъде незабавно преустановен.

Кърмене

Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Няма установени данни за екскреция в млякото при хора (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 способностите за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства, е малко вероятно розувастатин да повлияе неблагоприятно тези способности. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа 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 системно-органен клас (СОК).

Честотите на нежеланите реакции са разпределени при използване на следната комбинация: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($\geq 1/10\,000$), неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

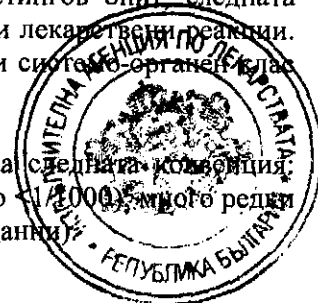


Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции базирани на данни от клинични проучвания и постмаркетингов опит

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност включително ангиоедем		
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет ¹				
Психични нарушения					Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие Замайване			Полиневропатия Загуба на памет	Периферна невропатия Нарушения на съня (вкл. безсъние и кошмари)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Запек Гадене Коремна болка		Панкреатит		Диария
Хепато-билиарни нарушения			Повишени чернодробни трансаминази	Жълтеница Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив Уртикария			Синдром на Стивънс-Джонсън
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия		Миопатия (включително миозит) Рабдомиолиза	Артралгия	Увреждания на сухожилията, понякога усложнени от руптура Имуно-медирана некротична миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия	



Нарушения на репродуктивната система и гърдата				Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения				Едем
¹ Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно >5,6 mmol/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 е дозо-зависима.

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 определен момент 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, са съобщавани ефекти върху скелетната мускулатура, като неусложнена миалгия, миопатия (включително миозит) и рабдомиолиза, 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, при малък брой пациенти, приемащи розувастатин е било наблюдавано увеличение на трансаминазите свързано с дозировката; по-голяма част от случаите са били леки, асимптоматични и преходни.

При някои статини са докладвани следните нежелани реакции:

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

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

Педиатрична популация: Повишаване на креатинкиназата >10xULN и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често при седмично клинично проучване на деца и младежи в сравнение с възрастни (вж. точка 4.4).



В други аспекти, 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 предприемат необходимите поддържащи мерки. 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 в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното въздействие на розувастатин е 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 понижава повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Също така понижава ApoB, не-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и повишава ApoA-I (вижте таблица 3). Розувастатин също понижава съотношенията LDL-C/HDL-C, общо C/HDL-C и не-HDL-C/ HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Таблица 3 Отговор на дозиране при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип Па и Пб)(коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)

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

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

Обобщените данни от фаза III 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 асоциация 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).

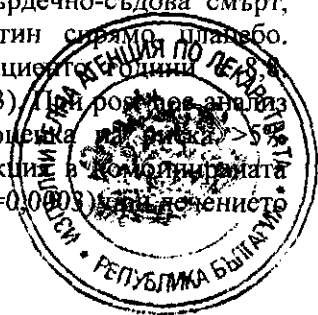
В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата, 42 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били оценявани за отговор на прием от 20-40 mg розувастатин. В общата популация средното понижение на LDL-C е било 22%.

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), са били рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително е забавил прогресията на максималното CIMT на всички 12 места на каротидните артерии в сравнение с плацебо с -0,0145 mm/година (95% CI -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$). Промяната спрямо изходните стойности за групата на розувастатин е -0,0014 mm/година (-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 сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).

Проучването JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) изследва ефекта на розувастатин върху появата на големи атеросклеротични сърдечно-съдови събития при 17 802 мъже ≥ 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 са били 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) има значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ($p=0,028$) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията за 1000 пациенти за 10 години е 1,1. Тоталната смъртност е непроменена в тази високорискова група ($p=0,193$). При post-hoc анализ на високорискова подгрупа от лица (9302 лица общо) с изходна стойност на LDL-C >5 mmol/l (екстраполиран да включи лица над 65 години) има значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ($p=0,0003$) при лечението



с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията е била 5,1 за 1000 пациенто години. Тоталната смъртност е била 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 са прекратили приема на изследваното лекарство поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, които са довели до прекратяване на лечението са били: миалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), коремна болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани събития с ниво по-голямо и равно на плацебо са били инфекции на пикочните пътища (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болка в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

Педиатрична популация

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

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

В края на 40-седмичното, открито, целящо титруване проучване, дозиране до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5%) са постигнали постигнали целта за LDL-холестерол от по-малко от 2,8 mmol/l.

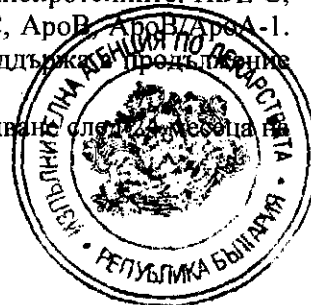
След 52 седмици на изследваното лечение, не беше установен никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 4.4). Това проучване ($n=176$) не беше предназначено за сравняване на редки нежелани лекарствени реакции.

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

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

Розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg достигат също статистически значими средни промени спрямо изходно ниво за следните вторични показатели на липидите и липопротеините: HDL-C, 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 подобрен липиден отговор и се поддържа след продължително лечение на 2 години.

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



Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, многоцентрово, кръстосано проучване с доза 20 mg веднъж дневно, спрямо плацебо при деца и юноши (на възраст 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проуването 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 поддържащата 12-седмична фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които постъпват в проучването на терапия с езетимиб или афереза, продължават лечението си през целия период на проучването.

Статистически сигнификантно ($p=0,005$) и клинично значимо намаление на LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/l) се наблюдава след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Статистически значими намаления на общия холестерол (20,1 %, $p=0,003$), неHDL-C (22,9%, $p=0,003$) и ApoB (17,1%, $p=0,024$), са наблюдавани след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Понижение също се наблюдава при триглицеридите, съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо при деца и юноши. Намалението на LDL-C след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, последвано от 6 седмици на лечение с плацебо, се запазва в рамките на 12-седмично непрекъснато лечение при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

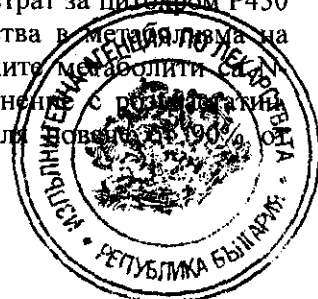
Максимални плазмени нива се достигат 5 часа след перорално приемане. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

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 метаболитизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са десметил и лактон. N-десметил е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактон се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя основната активност 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 вариабилност 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 деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е била 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} , в сравнение с 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.421GG 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.421GG.



Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен 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 тестикуларна токсичност при маймуни и кучета при високи дози. При плъхове се наблюдава репродуктивна токсичност, която води до намаляване на големината, теглото и преживяемостта на малките в матерна токсични дози, при които системната експозиция е надвишавала в пъти нивото на терапевтичната експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза PH-112

Кросповидон тип В

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Лактоза монохидрат

Триацетин

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Русокон 10 mg филмирани таблетки са опаковани в ALU/ALU блистери, по 10 таблетки. Предлага се в картонена кутия от 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. „Пейо К. Яворов“ 44
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20180060

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

Дата на първо разрешаване: 13 март 2018

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2022

