ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20100591/488/489
Разрешение № 64546-8 01-02-2024
ВС/МА/МР -
Допълнение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сузастор 5 mg филмирани таблетки
Suzastor 5 mg film-coated tablets

Сузастор 10 mg филмирани таблетки
Suzastor 10 mg film-coated tablets

Сузастор 20 mg филмирани таблетки
Suzastor 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сузастор 5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg розувастатин *(rosuvastatin)* (като розувастатин калций).
Помощни вещества с известно действие:
Всяка филмирана таблетка съдържа 26 mg лактоза.

Сузастор 10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин *(rosuvastatin)* (като розувастатин калций).
Помощни вещества с известно действие:
Всяка филмирана таблетка съдържа 52,9 mg лактоза.

Сузастор 20 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин *(rosuvastatin)* (като розувастатин калций).
Помощни вещества с известно действие:
Всяка филмирана таблетка съдържа 105,8 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сузастор 5 mg филмирани таблетки
Кафяви, кръгли филмирани таблетки.

Сузастор 10 mg филмирани таблетки
Кафяви, кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно обозначение "RSV 10" от едната страна.

Сузастор 20 mg филмирани таблетки
Кафяви, кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно обозначение "RSV 20" от едната страна.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

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

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

Превенция на сърдечно-съдови инциденти

Превенция на значими сърдечно-съдови инциденти при пациенти, които са с висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент (вж. точка 5.1), като допълнение за корекция на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Сузастор може да се приема по всяко време на деня, с или без храна.

Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчителната начална доза е 5 mg или 10 mg перорално веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при смяна с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Изборът на начална доза зависи от нивото на серумния холестерол, 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). 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 наблюдение на пациента от специалист.

Превенция на сърдечно-съдови инциденти

При проучване за понижаване на сърдечно-съдови инциденти е използвана доза от 20 mg/дневно (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Педиатричната употреба трябва да се прилага само от специалисти.

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- При деца от 6 до 9 годишна възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, обичайният дозов диапазон е 5-10 mg дневно, приемани през устата. Безопасността и ефикасността на дозите над 10 mg не са били проучвани в тази популация.

- При деца от 10 до 17 годишна възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, обичайният дозов диапазон е 5-20 mg дневно, приемани през устата. Безопасността и ефикасността на дозите над 20 mg не са били проучвани в тази популация.

Титрирането трябва да се провежда в съответствие с индивидуалния отговор и поносимостта при деца, както е препоръчано в препоръките за педиатрично лечение (вж. точка 4.4). Деца и юноши трябва да започнат стандартна холестерол понижаващи диета преди началото на лечение с розувастатин; тази диета трябва да продължи и по време на лечението с розувастатин.

Опитът при деца с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е ограничен до малък брой деца на възраст от 8 до 17 години.

Деца под 6 години
Безопасността и ефикасността при деца под 6 години не са били проучени. По тази причина Сузастор не се препоръчва за употреба при деца под 6 години.

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

Бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с умерено бъбречно увреждане препоръчителната начална доза е 5 mg (креатининов клирънс <60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на Сузастор е противопоказана за всички дозировки (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

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

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

Генетични полиморфизми
Известни са специфични видове генетични полиморфизми, които могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (виж точка 5.2). При пациенти, за които е известно че е имат такъв особен вид полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза Сузастор.

Пациенти, предразположени към развитие на миопатия
При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия препоръчителната 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).

Съпътстващо лечение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Розувастатин е субстрат на няколко транспортни протеина (т.е OATP1B1 и BCRP). Има повишен риск от миопатия (вкл. рабдомиолиза) когато розувастатин се прилага едновременно с някои други лекарствени продукти, които биха могли да повишат плазмените концентрации на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин, някои протеазни инхибитори, включително комбинации ритонавир и атазнавир, лопинавир и/или типранавир; виж точки 4.4 и 4.5). Когато е възможно, трябва да се обмислят алтернативни лекарствени продукти, а ако е необходимо и временно преустановяване на терапията със Сузастор. В случаите когато едновременното лечение с тези лекарствени продукти и Сузастор не може да бъде избегнато, е необходима внимателна преоценка на ползите и рисковете от такова съпътстващо лечение както и преразглеждане на дозировката на Сузастор (виж точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Сузастор е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества изброени в точка 6.1
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и при всяко покачване на серумната трансаминаза над 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН).
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- при пациенти с миопатия.
- при пациенти, приемащи едновременно комбинация от софосбувир/ велпатасвир/воксилапревир (виж точка 4.5)
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин.
- по време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки.

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

- умерено по степен бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min)
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или с фибрат
- злоупотреба с алкохол
- състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на лекарството
- лица от азиатската раса
- съпътстващо лечение с фибрати.

(вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2)

4.4 Специални предупреждения и специални 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 дали протеинурията предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Съобщената честота на сериозни бъбречни увреждания при постмаркетингова употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Оценка на бъбречната функция трябва да се направи по време на рутинно проследяване на пациенти третирани с 40 mg.

Ефекти върху скелетната мускулатура

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Ефекти върху скелетната мускулатура напр. миалгия, миопатия и, по-рядко, рабдомиолиза, са съобщавани при приложение на всички дозови режими с розувастатин, особено при дози > 20 mg. Много редки случи на рабдомиолиза са съобщавани 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 комбинираната им употреба.
Както при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, докладваната честота на рабдомиолиза, свързана с розувастатин при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. В единични случаи се съобщава, че статините индуцират първоначални или влошават вече съществуващи миастения гравис или миастения на очите (виж раздел 4.8). Употребата на Сузастор трябва да бъде прекратена в случай на влошаване на симптомите. Докладвано е за повторни прояви когато същия или друг вид статин са били предписани (повторно).

Измерване на креатинкиназата
Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилени упражнения или при наличието на друг фактор за повишаване на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено при изходно ниво (> 5 пъти ГГН), тест за потвърждение трябва да бъде направен в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК > 5 пъти ГГН, не трябва да се започва лечение.

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

При такива пациенти, рискът от лечението трябва да се съобрази с възможната полза, като се препоръчва клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (> 5 пъти ГГН) не трябва да се започва лечение.

По време на лечението
Трябва да се иска от пациентите незабавно да съобщават необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, особено ако са свързани с неразположение или повишена температура. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 пъти ГГН) или мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е ≤ 5 пъти ГГН). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение под наблюдение със Сузастор или алтернативен HMG-CoA инхибитор на редуктазата в най-ниска доза. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.
Много рядко се съобщава за имуномедиирана некротизираща миопатия (IMNM), по време на или след лечението със статини, включително розувастатин. IMNM клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатининкиназата, които могат да персистират дори след спиране на лечението със статини.

При клиничните проучвания не са наблюдавани 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включващи гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимикотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Поради това комбинацията на Сузастор и гемфиброзил не е препоръчителна. Ползата от допълнително понижаване на липидните нива в резултат от комбинираното приемане на Сузастор с фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При едновременното приложение на фибрати лечението с дози от 40 mg е противопоказано (вж. точка 4.5 и точка 4.8.).

Розувастатин не трябва да се предписва едновременно с фузидова киселина за системно приложение, както и в рамките на 7 дни след спиране на лечение с фузидова киселина. При пациенти, за които терапията на фузидова киселина се смята за особено необходима, лечението със статини трябва да бъде преустановено по време на прилагането на фузидова киселина. Съобщавано е за рабдомиолиза (включително и с фатален край) при пациенти, приемащи комбинация от фузидова киселина и статини (виж т.4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавна медицинска помощ, ако усети някакви симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статини може да бъде започнато отново седем дни след последната доза фузидова киселина.

При особени обстоятелства, когато е необходимо продължително лечение с фузидова киселина, напр. при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на розувастатин и фузидова кислина трябва да се преценява самостоятелно за всеки случай и при строго медицинско наблюдение.

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

<u>Тежки кожни нежелани реакции</u>
Тежки кожни нежелани реакции, включително и 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 (виж 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 със Сузастор трябва да бъде преустановено незабавно и да бъде обмислено алтернативно лечение.
Ако пациентът развие сериозна реакция като SJS или DRESS при употреба на Сузастор, лечението със Сузастор не трябва никога да се подновява при този пациент.

<u>Ефекти върху черния дроб</u>
Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Сузастор трябва внимателно да се прилага при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или са имали заболяване на черния дроб.

Препоръчително е да се направят изследвания на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Приемът на Сузастор трябва да бъде преустановен или дозата трябва да бъде намалена, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата. Съобщената честота на сериозни чернодробни увреждания (състоящи се основно в увеличени чернодробни трансаминази) при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозата от 40 mg.
При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или от нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване лечението със Сузастор.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Протеазни инхибитори
При едновременно приложение на розувастатин в комбинация с различни протеазни инхибитори и ритонавир е наблюдавана повишена системна експозиция спрямо розувастатин. Трябва да се обърне внимание на ползата от понижаване нивото на липидите при употребата на Сузастор при пациенти с HIV-инфекция, които приемат и протеазни инхибитори и възможното повишение на плазмените концентрации на розувастатин при започване и покачващо титриране на дозата на Сузастор при пациенти, които се лекуват с протеазни инхибитори. Едновременната употреба с някои протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на Сузастор не е адаптирана (виж точки 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест
Съобщени са отделни случаи на интерстициална белодробна болест при някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват: диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и висока температура). Ако има съмнение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, статиновата терапия трябва да се спре.

Захарен диабет
Има данни, че статините, като клас лекарствени продукти, могат да повишат кръвната захар и при някои пациенти с повишен риск от развитие на диабет могат да доведат до състояние на хипергликемия, за което е необходимо лечение. Този риск, все пак, е за пренебрегване пред ползата от намаляването на сърдечно-съдовия риск и затова не трябва да е причина за прекратяване на лечението. Рисковите пациенти (кръвна захар на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично, съгласно местните изисквания.
В проучването JUPITER, докладваната обща честота на захарен диабет е 2,8% за розувастатин и 2,3% за плацебо, главно при пациенти с кръвна захар на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l.

Педиатрична популация
Оценката на линейния растеж (височина), тегло, ИТМ (индекса на телесна маса), и второстепенни характеристики на половото съзряване по скалата на Танер при деца на възраст 6-17 години, приемащи розувастатин, е ограничен до период от 2 година. При проучване след 2 годишно лечение, не е наблюдаван ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване (вж точка 5.1).

В клинично проучване при деца и юноши, получаващи розувастатин в рамките на 52 седмици, повишение на креатинин киназа (CK) > 10xULN, мускулни симптоми след упражнение или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в сравнение с клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

Сузастор съдържа лактоза и натрий
Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, обща лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействия

Ефекти върху розувастатин при едновременно лечение с други лекарствени продукти:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Инхибитори на транспортните протеини: Розувастатин е субстрат на някои транспортни протеини, включително и на чернодробния внасящ ензим OATP1B1 и изнасящия BCRP. Едновременната употреба на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни ензими, може да доведе до повишаване на плазмените нива на розувастатин и до повишен риск от миопатия (виж точки 4.2, 4.4 и 4.5 и таблица 1).

Циклоспорин: При едновременното лечение с розувастатин и циклспорин, стойностите на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж.таблица 1). Сузастор е противопоказан при пациенти, лекувани едновременно и с циклоспорин. 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 атазнавир/ 100 mg ритонавир) по време на едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци, се асоциира с приблизително три- и седем-кратно нарастване съответно в AUC и C_{max}. Едновременната употреба на Сузастор и някои протеазни инхибитори трябва да се предприема само след внимателна преценка на дозировката на Сузастор, въз основа на очакваното увеличение на експозицията спрямо розувастатин. (виж точки 4.2, 4.4, 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).

Данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи специфични лекарствени взаимодействия, не показват взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат и други лекарства от групата на фибратите и липидопонижаващите дози (по-високи или равни на 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, 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. точка 4.3 и точка 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

Езетимиб: Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2 пъти увеличение в AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (таблица 1). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между Сузастор и езетимиб, което да има като резултат нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Антиациди: Едновременният прием на розувастатин и на антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довел до намаление на плазмената концентрация на розувастатин с около 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 намаление с 20% на AUC и с 30% на C_{max} на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет вследствие на приемането 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. В допълнение, розувастатин е слаб субстрат на тези изоензими. Затова не се очакват лекарствени взаимодействия в резултат на цитихром P450 медииран метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Тикагрелор:
Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точния механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на CPK и рабдомиолиза. Препоръчва се контрол на бъбречна функция и CPK при съпътстваща употреба на тикагрелор и розувастатин.

Взаимодействия, които изискват коригиране на розувастатин (виж също таблица 1):
Когато се налага едновременно приложение на Сузастор с други лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават експозицията към розувастатин, дозата на Сузастор трябва да бъде коригирана. Започва се с доза от 5 mg Сузастор веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или повече. Максималната дневна доза Сузастор трябва да бъде коригирана така, че очакваната експозиция на розувастатин да не надхвърля еквивалента на 40 mg Сузастор дневно, приеман без съпътстващо лечение. Например: 20 mg Сузастор с гемфиброзил (1,9- кратно увеличение) и 10 mg Сузастор при комбинация с атазанавир/ритонавир (3,1 - кратно увеличение).

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 Сузастор се повиши над 20 mg.

Таблица 1 Ефект на лекарствените продукти върху експозицията на розувастатин при едновременно приложение (AUC; изброени по намаляваща степен) според публикувани клинични проучвания

2-кратно или повече от 2-кратно увеличение на AUC на розувастатин		
Дозировка на съпътстващия лекарствен продукт	**Дозировка на розувастатин**	**Промяна в AUC* на розувастатин**
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg)+ Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg, единична доза	7,4-кратно ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1-кратно ↑
Даролутамид 600 mg два пъти дневно, 5 дни	5 mg, единична доза	5,2-кратно ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дни	5 mg еднократна доза	3,8- кратно ↑
Атазанавир 300 mg/Ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1- кратно ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	2,7- кратно ↑
Омбитасвир 25 mg/Паритапревир 150 mg/ Ритонавир 100 mg веднъж дневно/ Дазабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	2,6- кратно ↑
Гразопревир 200 mg/Елбасвир 50mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	2,3- кратно ↑
Глекапревир 400 mg/Пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2- кратно ↑

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Лопинавир 400 mg/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1- кратно ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, еднократна доза	2 - кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9- кратно ↑
По-малко от 2-кратно увеличение на AUC на розувастатин		
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,6- кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно. 7 дни	10 mg веднъж дневно. 7 дни	1,5- кратно ↑
Типранавир 500 mg/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4- кратно ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Няма данни	1,4- кратно ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,4-fold ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	1,2- кратно ↑**
Намаляване на AUC на розувастатин		
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20% ↓
Байкалин 50 mg три пъти дневно, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47% ↓

*Данните представени като х-кратно изменение представят съотношението съпътстващо лечение и самостоятелно приложение на розувастатин. Данните представени като процент (%) представят %-ната разлика спрямо самостоятелно приложение на розувастатин. Увеличението е означено с "↑", липсата на промяна с "↔", понижението с "↓".
** Проведени са няколко проучвания на взаимодействието с различни дози розувастатин; таблицата представя най-съществените взаимодействия
AUC= площ под кривата; OD = веднъж дневно; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно

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.

<u>Ефект на розувастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти</u>

Антагонисти на витамин К: Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение със Сузастор или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи едновременно антагонисти на витамин К (напр. варфарин или други кумаринови

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

антикоагуланти) може да доведе до повишаване на Международно нормализирано съотношение (INR). Прекъсването на лечението или намаляването на дозата на титриране на Сузастор може да доведе до намаление на INR. При подобни случаи се препоръчва мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довело до повишаване на AUC на етинилестрадиол 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 ХЗТ и поради това подобни ефекти не могат да бъдат изключени. Въпреки това тази комбинация е широко прилагана от жени в клинични проучвания и е понесена добре.

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

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи от едновременната употреба на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) все още не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително и с фатален изход) при пациенти, приемали тази комбинация.

Ако лечението с фузидова киселина за системно приложение е наложително, терапията с розувастатин трябва да бъде преустановена по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също т.4.4.

Педиатрична популация
Проучвания върху взаимодействията са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействие в педиатричната популация не е проучена.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Сузастор е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени в детеродна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

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

Розувастатин се отделя в млякото на плъхове. Няма установени 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 установяване на влиянието на Сузастор върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква Сузастор да повлияе върху тези способности. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че може да се появи световъртеж по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при розувастатин като цяло са леки и преходни. В контролирани клинични проучвания по-малко от 4% от пациентите на розувастатин са изтеглени от проучванията заради нежелани лекарствени реакции.

Табличен вид на нежеланите реакции

Въз основа на данни от клинични проучвания и обширен пост-маркетингов опит, в следната таблица е представен профилът на нежеланите реакции на розувастатин.
Нежеланите реакции са изброени по-долу според системо-органни класове и честота.

Класификацията по честота на нежеланите лекарствени реакции се извършва съгласно правилата по-долу:

Много чести (≥1/10)
Чести (≥1/100 до <1/10)
Нечести (≥1/1000 до <1/100)
Редки (≥1/10 000 до <1/1000)
Много редки (<1/10,000)
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 2. Нежелани реакции, въз основа на данни от клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Системо-органен клас	**Чести**	**Нечести**	**Редки**	**Много редки**	**С неизвестна честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцито-пения		
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			Полиневропа-тия Загуба на памет	Периферна невропатия, Нарушения на съня (включително безсъние и кошмари) Миастения гравис
Нарушения на очите					Мистения на очите
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица, Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Запек Гадене Болки в корема		Панкреатит		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Хепатобилиарни нарушения			Увеличени 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 (включително миозит) Рабдомиолиза Лупус-подобен синдром Руптура на мускулите	Артралгия	Имуномедиирана некротизираща миопатия Увреждане на сухожилията, вкл. усложнени с руптура
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения				Едем

[1] Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (ниво на кръвната захар на гладно ≥ 5,6 mmol/l, ИТМ >30 kg/m^2, увеличени триглицериди, анамнеза за хипертония).

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

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-ленти и която е с предимно тубулен произход. В определени моменти от лечението при <1% от пациентите на 10 mg и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++ или повече. 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. От прегледа на данните от клиничните проучвания и от постмаркетинговите проучвания досега не е идентифицирана причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.
При пациенти, лекувани с розувастатин е наблюдавана хематурия, но данните от клиничните проучвания сочат, че е с ниска честота.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Увеличение на нивото на СК вследствие на увеличение на дозата е наблюдавано при пациенти, приемащи розувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивото на СК се повиши (>5 пъти ГГН), лечението трябва временно да бъде преустановено (вж. точка 4.4).

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

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при някои статини:

- Нарушения на сексуалната функция
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4).

Отчетените честоти на рабдимиолиза, сериозни бъбречни събития и чернодробни събития (състоящи се главно от повишени чернодробни трансаминази) са по-високи при дози от 40 mg.

Педиатрична популация:
В клинично проучване при деца и юноши, получаващи розувастатин в рамките на 52 седмици, повишение на креатинин киназа (СК) > 10хГГН, мускулни симптоми след упражнение или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в сравнение с клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.4). В други отношения профила на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши, сравнено 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Понижаващи нивото на липидите агенти, чисти, инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: С10А А07

Механизъм на действие

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 (вижте Таблица 3). Розувастатин понижава и съотношението LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C и неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

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

Доза	N	LDL-C	Общ-C	HDL-C	TG	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

Терапевтичният ефект се забелязва в рамките на 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 лица страдащи от хиперхолестеролемия със или без хипертриглицеридемия, независимо от расова принадлежност, пол или възраст и при специални групи като диабетици или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

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

В едно обширно проучване, на 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е бил приложен розувастатин от 20 mg до 80 mg по модела на форсирано титриране. Всички дози са показали благоприятен ефект върху липидните показатели и излекуване до прицелните стойности. След титриране до дневна доза от 40 mg (лечение в продължение на 12 седмици), LDL-C е бил понижен с 53%. 33% от пациентите са достигнали нивата на LDL-C, както са препоръчано според EAS (<3 mmol/l).

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

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти розувастатин показва адитивна ефикасност 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 многоцентрово, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване (METEOR), 984 пациенти между 45 и 70 годишна възраст с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като Framingham риск <10% за 10 години), със средни LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза (установена чрез измерване на Carotid Intima Media Thickness) бяха рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забави прогресията на максималното CIMT на всички 12 места на

каротидните артерии в сравнение с плацебо -0,0145 mm/година [95% доверителен интервал -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Промяната спрямо изходните стойности за розувастатин групата е -0,0014 mm/година (-0,12%/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 CIMT нивата и понижения риск от сърдечносъдови събития. Популацията в проучването METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на розувастатин 40 mg. Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов риск (вж. точка 4.2).

В проучването "Обосновка за употребата на статини при първична превенция: интервенционално проучване за оценка на розувастатин" (JUPITER) е оценен ефекта на розувастатин върху появата на големи атеросклеротични сърдечносъдови инциденти при 17 802 мъже (≥50 години) и жени (≥60 години).

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

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

В post-hoc анализ на високо рискова подгрупа пациенти с изходно ниво на риск Framingham > 20% (1558 лица) се наблюдава значително намаляване в комбинираната крайна точка на сърдечно-съдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p = 0,028) при лечение с розувастатин, в сравнение с плацебо. Абсолютното намаляване на риска в честотата на инцидентите на 1000 пациент-години, е 8,8. Общата смъртност е непроменена в тази високо рискова група (p = 0,193). В post-hoc анализ на високо рискова подгрупа пациенти (общо 9302 лица) с изходно ниво на риск SCORE ≥5% (екстраполация да се включат лица над 65 години) се наблюдава значително намаляване в комбинираната крайна точка на сърдечно-съдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p = 0,0003) при лечение с розувастатин, в сравнение с плацебо. Абсолютното намаляване на риска в честотата на инцидентите е 5,1 на 1000 пациент-години. Общата смъртност е непроменена в тази високо рискова група (p = 0,076).

В проучването JUPITER е имало 6,6% от пациентите на розувастатин и 6,2% на плацебо, които са преустановили използването на изпитвания лекарствен продукт, поради нежелани събития. Най-честите нежелани събития, които са довели до прекратяване на лечението са: миалгия (0,3% розувастатин, 0,2% с плацебо), коремна болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02 % розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани реакции с по-голяма или равна честота спрямо плацебо са инфекции на пикочните пътища (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болки в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

<u>Педиатрична популация</u>

В двойно-сляпо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване (n = 176, 97 мъже и 79 жени), последвано от 40 седмично (n = 173, 96 мъже и 77 жени) отворено проучване с фаза на титриране на дозата розувастатин, пациенти на 10-17 години (II-V степен по Танер, жени поне 1 година след първа менструация) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са получавали розувастатин 5, 10 или 20 mg дневно или плацебо за 12 седмици, след което всички са получавали всеки ден розувастатин в продължение на 40 седмици. В проучването около 30% от пациентите са били на 10-13 години и около 17%, 18%, 40%, а 25% са били II, III, IV и V степен по Танер.

LDL-холестеролът е понижен с 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 отворено проучване с титриране на дозата до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5%) са постигнали нива на LDL-холестерол по-малко от 2,8

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

mmol / l.

След 52 седмично проучване не е набюдаван ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване (вж. точка 4.4). Това проучване (n = 176) не е подходящо за сравнение на редките нежелани лекарствени реакции.

Розувастатин е бил проучван при едно 2-годишно, отворено проучване с титриране до желаната доза при 198 деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст между 6 и 17 години (88 момчета и 110 момичета, стадий по Танер <II-V). Началната доза при всички пациенти е била 5 mg розувастатин веднъж дневно. При пациентите на възраст 6-9 години (n=64) дозата е била увеличавана до максимум 10 mg веднъж дневно, а при пациентите от 10 до 17 години (n=134) до не повече от 20 mg веднъж дневно.

След 24 месеца лечение с розувастатин, средния процент на LS понижението в проценти спрямо изходната стойност на LDL-C е била -43% (изходно ниво: 236 mg/dl, на 24 месец: 133 mg/dl). Във всяка възрастова група средния процент на LS понижението в проценти спрямо изходната стойност на LDL-C е била -43% (изходно ниво: 234 mg/dl, на 24 месец: 124 mg/dl), -45% (изходно ниво: 234 mg/dl, на 24 месец: 124 mg/dl), and -35% (изходно ниво: 241 mg/dl, на 24 месец: 153 mg/dl) за съответните възрастови групи от 6 до <10, от 10 до <14, и от 14 до <18 години.

Розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg са довели до статистически значими промени спрямо изходните нива и при следните вторични липидни и липопротеинни показатели: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Тези промени са били винаги в посока към подобрение на липидния отговор и са се задържали повече от 2 години.

Не е установен ефект върху растежа, теглото, BMI Или половото съзряване след 24 месеца на лечение (виж т.4.4).

Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово, кръстосано проучване с доза 20 mg веднъж дневно, спрямо плацебо при 14 деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проучването включва активна 4-седмична 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 поддържаща 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) 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. Статистически значими намаления в общия холестерол (20,1%, p=0,003), неHDL-C (22,9%, p=0,003) и АроВ (17,1%, p=0,024), са наблюдавани. Понижаване също се наблюдава при триглицеридите, съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/ HDL-C, неHDL-C/HDL-C и АроВ/АроВ-I 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 рамките на 12-седмично непрекъснато лечение. Един пациент е имал по-нататъшно понижаване на LDL-C (8,0%), Общ-C (6,7%) и не-HDL-C (7,4%) след 6 седмично лечение с 40 mg след повишаване на дозата.

По време на разширено отворено проучване, при 9 от тези пациенти на 20 mg розувастатин за не повече от 90 седмици, намаляването на LDL-C се запазва в рамките на -12,1% до -21,3%. При 7-те оценявани деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, от отвореното проучване с форсирано титриране (виж 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 във всички подгрупи на педиатричната популация за лечението на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, първична комбинирана (смесена) дислипидемия и за предпазване от сърдечно-съдови инциденти (виж точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Максимални плазмени нива се достигат приблизително 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 разпределяне на розувастатин е приблизително 134 l. Розувастатин е свързан с плазмените протеини, предимно албумина, приблизително 90%.

Биотрансформация: Метаболизмът на розувастатин е ограничен (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450 обусловен 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-дезметил и лактон. N-дезметил е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактон се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуктазата.

Елиминиране: Приблизително 90% от розувастатин се елиминират непроменени с фекалиите (състоящи се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), като останалата част се екскретира с урината. Около 5% се екскретира непроменен в урината. Плазменият полуживот е около 19 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава при по-високи дози. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7%). Както при други HMG-CoA инхибитори на редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранния 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 подрастващи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия изглежда е подобна или по-ниска от тази при възрастни пациенти с дислипидемия (вж. "Педиатрична популация" по-долу).

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

Бъбречно увреждане: В едно проучване на лица с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметилметаболит. Лица с тежко увреждане (CrCl < 30 ml/min) са имали трикратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

доброволци и 9 пъти по-висока концентрация на N-дезметилметаболита. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробно увреждане: В едно проучване на лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с резултат Child-Pugh 7 или по-нисък. Въпреки това, при двама пациенти с резултат по Child-Pugh 8 и 9 системната експозиция е била увеличена най-малко 2 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, включва OATP1B1 и BCRP транспортни протеини. При пациенти с SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) генетичен полиморфизъм, има риск от увеличение на експозицията на розувастатин. Единични полиморфизми на SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA са свързани с по-висока експозиция на розувастатин в сравнение с генотипове SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Това специфично генотипизиране не е обичайна клинична практика, но за пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм, се препоръчва понижаване на дневната доза Сузастор.

Педиатрична популация: Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (приеман като таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 10 до 17 години или 6-17 години (общо 214 пациенти) показва, че експозицията при педиатрични пациенти изглежда сравнима или по-слаба отколкото експозицията при възрастни пациенти. Експозицията спрямо розувастатин е била предвидима по отношение на дозата и времето в продължение на 2 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специфичен риск въз основа на стандартните проучвания за безопасна фармакология, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични тестове за ефекти върху hERG не са оценявани. В клинични проучвания не са наблюдавани нежелани реакции, но са регистрирани при животни при нива на експозиция близки до клиничните нива на експозиция и са както следва: В проучвания на токсичност при многократно приложение са наблюдавани хистопатологични промени на черния дроб, най-вероятно дължащи се на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-малка степен ефекти върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение, при високи дози е наблюдавана токсичност върху тестисите при маймуни и кучета.
Репродуктивна токсичност е била изявена при плъхове с намалените размери, тегло, както и по намалената преживяемост на малките, наблюдавани при токсични за майката дози при системна експозиция няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетката съдържа:
Лактоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Силифицирана микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Талк
Натриев стеарилфумарат

Покритие на таблетката:
Хипромелоза
Манитол Е 421

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Макрогол 6000
Талк
Титанов диоксид E 171
Железен оксид, жълт E 172
Железен оксид, червен E 172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след първо отваряне на HDPE бутилката: 100 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в OPA/Alu/PVC/Alu блистери или в бутилки от HDPE с PP капачка и сушител силикагел, поставени в картонена кутия.

Видове опаковки:
Блистери: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 филмирани таблетки
Бутилка: 30, 100 филмирани 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

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana,
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сузастор 5 mg:	20100591
Сузастор 10 mg:	20100488
Сузастор 20 mg:	20100489

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

Дата на първо разрешаване: 23.09.2010

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Дата на последно подновяване: 06.08.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2022