

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Роваста Плюс 5 mg/10 mg филмирани таблетки
Rovasta Plus 5 mg/10 mg film-coated tablets

Роваста Плюс 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Rovasta Plus 10 mg/10 mg film-coated tablets

Роваста Плюс 20 mg/10 mg филмирани таблетки
Rovasta Plus 20 mg/10 mg film-coated tablets

Роваста Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки
Rovasta Plus 40 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20250040/41/42/43
Разрешение №	67842-5 18-02-2025
BG/MA/MP -	
Особено №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Роваста Плюс 5 mg/10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 5,20 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium) (еквивалентен на 5 mg розувастатин (rosuvastatin)) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Роваста Плюс 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 10,40 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium) (еквивалентен на 10 mg розувастатин (rosuvastatin)) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Роваста Плюс 20 mg/10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 20,80 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium) (еквивалентен на 20 mg розувастатин (rosuvastatin)) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Роваста Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 41,60 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium) (еквивалентен на 40 mg розувастатин (rosuvastatin)) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощни вещества с известно действие:

Роваста Плюс 5 mg/10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 200,50 mg лактоза монохидрат.

Роваста Плюс 10 mg/10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 200,50 mg лактоза монохидрат.

Роваста Плюс 20 mg/10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 200,50 mg лактоза монохидрат.

Роваста Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 205,54 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.



Роваста Плюс 5 mg/10 mg филмирани таблетки: светложълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с приблизителен диаметър 10 mm и вдлъбнато релефно обозначение "EL 5" от едната страна.

Роваста Плюс 10 mg/10 mg филмирани таблетки: бежови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с приблизителен диаметър 10 mm и вдлъбнато релефно обозначение "EL 4" от едната страна.

Роваста Плюс 20 mg/10 mg филмирани таблетки: жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с приблизителен диаметър 10 mm и вдлъбнато релефно обозначение "EL 3" от едната страна.

Роваста Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки: бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с приблизителен диаметър 10 mm и вдлъбнато релефно обозначение "EL 2" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Роваста Плюс е показан като заместваща терапия при възрастни пациенти като допълнение към диетата за лечение на първична хиперхолестеролемия, адекватно контролирана с отделните вещества, прилагани едновременно в същите дози, както при фиксираната дозова комбинация, но като отделни продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Роваста Плюс е показан при възрастни пациенти, чиято хиперхолестеролемия е адекватно контролирана с отделно прилагани розувастатин и езетимиб в същите дози като във фиксираната комбинация.

Пациентът трябва да спазва подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи тази диета по време на лечението с Роваста Плюс.

Препоръчителната дневна доза е една таблетка от назначената концентрация на активни вещества, със или без храна.

Роваста Плюс не е подходящ за първоначална терапия. При необходимост началото на лечението или адаптирането на дозата трябва да се извършват само с еднокомпонентни продукти и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към комбинацията с фиксирана доза с подходящата концентрация.

Роваста Плюс 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg и 20 mg/10 mg филмирани таблетки не са подходящи за лечение при пациенти, при които се налага употреба на доза розувастатин от 40 mg.

Роваста Плюс трябва да се приема или ≥ 2 часа преди, или ≥ 4 часа след прилагането на секвестрант на жлъчна киселина.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Роваста Плюс при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръка за дозировка не може да се направи.

Употреба в старческа възраст

При пациенти >70 години се препоръчва начална доза от 5 mg розувастатин (виж таблица 4.4). Комбинацията не е подходяща за първоначална терапия. При необходимост началото на лечението или адаптирането на дозата трябва да се извършват само с еднокомпонентни продукти



и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към комбинацията с фиксирана доза с подходяща концентрация на активните вещества.

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с умерено изразено бъбречно увреждане препоръчителната начална доза розувастатин е 5 mg (креатининов клирънс <60 ml/min). Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за първоначално лечение.

В началото на лечението или при модифициране на дозата трябва да се използват еднокомпонентни продукти.

Роваста Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на розувастатин е противопоказана за всички дози (вижте точки 4.3 и 5.2).

Дозировка при пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти със слабо изразена чернодробна недостатъчност (степен по Child-Pugh 5 до 6). При пациенти с умерено изразена (степен по Child-Pugh 7 до 9) или тежко изразена (степен по Child-Pugh >9) чернодробна дисфункция не се препоръчва лечение с Роваста Плюс (вижте точки 4.4 и 5.2). Роваста Плюс е противопоказан за употреба при пациенти с активно чернодробно заболяване (вижте точка 4.3).

Раса

При азиатци се наблюдава повишена системна експозиция на розувастатин (вижте точки 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза на розувастатин при пациенти с азиатски произход е 5 mg. Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за първоначално лечение. В началото на лечението или при модифициране на дозата трябва да се използват еднокомпонентни продукти.

Роваста Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при тези пациенти (вижте точки 4.3 и 5.2).

Генетичен полиморфизъм

Известни са определени видове генетичен полиморфизъм, които могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вижте точка 5.2). При пациенти, при които е установено, че притежават такива специфични видове полиморфизъм, се препоръчва приложение на по-ниска дневна доза Роваста Плюс.

Дозировка при пациенти с фактори, които предразполагат към развитие на миопатия

При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия, препоръчителната начална доза на розувастатин е 5 mg (вижте точка 4.4). Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за първоначално лечение. В началото на лечението или при модифициране на дозата трябва да се използват еднокомпонентни продукти.

Роваста Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при някои от тези пациенти (вижте точка 4.3).

Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато езетимиб/розувастатин се прилагат едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и определени протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вижте точки 4.4 и 4.5).

Когато е възможно, трябва да се има предвид употребата на алтернативни лекарства, когато е необходимо, да се обмисли временно прекъсване на терапията с Роваста Плюс в случаи, при които не може да се избегне едновременното приложение на тези лекарствени продукти с



Роваста Плюс, трябва внимателно да се обмислят ползата и рискът от едновременната терапия и адаптиране на дозата на розувастатин (вижте точка 4.5).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Роваста Плюс трябва да се приема всеки ден по едно и също време на деня, със или без храна. Таблетката трябва да се поглъща цяла, с вода.

4.3 Противопоказания

Роваста Плюс е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активните вещества (розувастатин, езетимиб) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза, което надвишава три пъти горната граница на нормата (ULN)
- по време на бременност и кърмене при жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min)
- при пациенти с миопатия
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин.

Роваста Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия/ рабдомиолиза. Такива фактори включват:

- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min)
 - хипотиреозидизъм
 - лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
 - предишна анамнеза за мускулна токсичност с друг HMG-CoA редуктазен инхибитор или фибрат
 - злоупотреба с алкохол
- ситуации, при които може да настъпи повишаване на плазмените нива на розувастатин
- азиатски произход
 - едновременна употреба на фибрати.

(Вижте точки 4.4, 4.5 и 4.2).

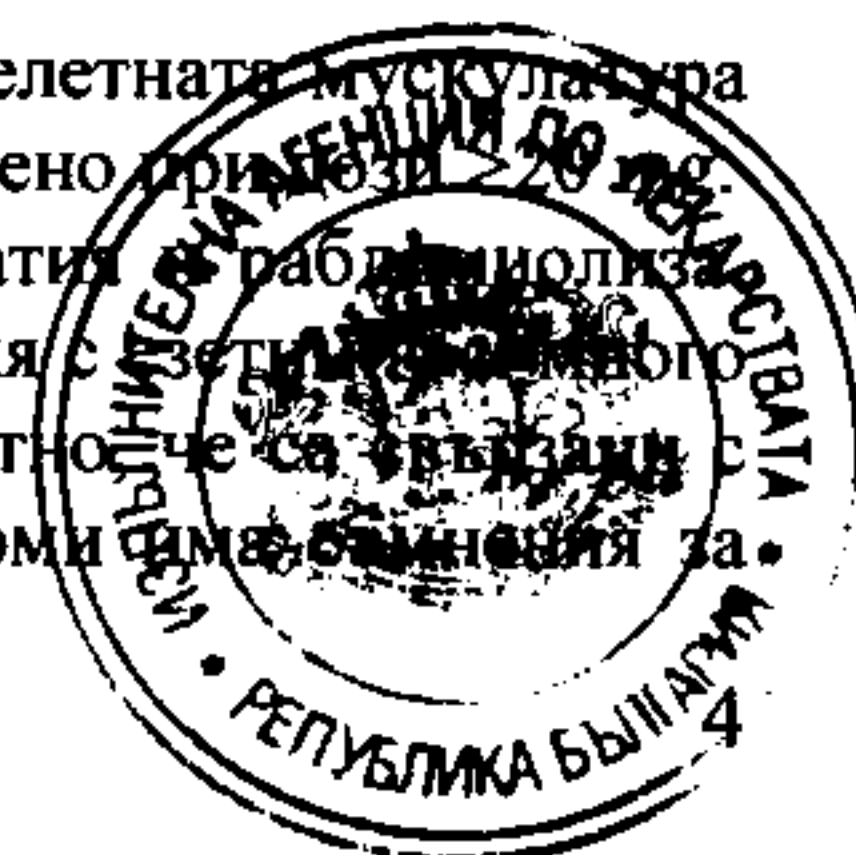
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Стивънс-Джонсън (Stevens-Johnson syndrome, SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Роваста Плюс трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Роваста Плюс, лечението с Роваста Плюс при този пациент не трябва никога да се подновява.

Ефекти върху скелетната мускулатура

При пациенти, лекувани с розувастатин, са съобщавани ефекти върху скелетната мускулатура като напр. мialгия, миопатия и рядко рабдомиолиза, с всички дози и особено при дози >20 mg. От постмаркетинговия опит с езетимиб са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Въпреки това, за рабдомиолиза се съобщава много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавянето на езетимиб към други средства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза. Ако въз основа на мускулните симптоми има съмнение за



миопатия или миопатията е потвърдена чрез нива на креатин фосфокиназата, употребата на езетимиб, на всеки статин, и на всяко друго средство, свързано с повишен риск от рабдомиолиза, което пациентът едновременно приема, трябва веднага да се прекрати. Всички пациенти, които започват лечение, трябва да бъдат информирани да съобщават веднага за всяка необяснима мускулна болка, болезненост или слабост (вижте точка 4.8).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, докладваната честота на свързаната с розувастатин рабдомиолиза при постмаркетингова употреба е по-висока при доза от 40 mg.

Чернодробни ефекти

В контролирани проучвания при пациенти, които приемат едновременно езетимиб и статин, е наблюдавано последователно повишение на трансаминазите ($\geq 3X$ над горната граница на нормата [upper limit of normal, ULN]). Докладваните нива на сериозно повишаване на чернодробните трансаминази при постмаркетингова употреба са по-високи при доза от 40 mg. Препоръчително е да се извършат изследвания на чернодробната функция 3 месеца след началото на лечението с розувастатин. Употребата на розувастатин трябва да се преустанови или дозата трябва да се понижи, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата.

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

Тъй като не са известни ефектите от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност, употребата на Роваста Плюс не се препоръчва (вижте точка 5.2).

Бъбречни ефекти

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, а именно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Не е доказано, че протеинурията прогнозира остро или прогресивно бъбречно заболяване (вижте точка 4.8).

Честотата на докладване на сериозни бъбречни събития при постмаркетингова употреба е по-висока при доза от 40 mg. Трябва да се има предвид оценка на бъбречната функция (поне на всеки 3 месеца) по време на рутинно проследяване на пациенти, лекувани с доза от 40 mg.

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (Creatine kinase, CK) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друга възможна алтернатива за увеличение на CK, което може да обърка тълкуването на резултата.

Ако нивата на CK са значително повишени на изходно ниво ($>5xULN$), трябва да се направи тест за потвърждаване на резултата в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на CK $>5xULN$, не трябва да се започва лечение.

Преди лечението

Както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Роваста Плюс трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за 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 над 70 години



- ситуации, при които може да се наблюдава повишаване на плазмените нива (вижте точка 5.2)
- едновременно приложение на фибрати.

При такива пациенти трябва да се предвиди съотношението риск/полза и се преоръчва те да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходните нива на СК са значително повишени ($>5 \times \text{ULN}$) не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат помолени незабавно да съобщават за необяснима мускулна болка, усещане за слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивата на СК са значително повишени ($>5 \times \text{ULN}$) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори нивата на СК да са $>5 \times \text{ULN}$). Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на лечението или след спиране статините, включително розувастатин. ИМНМ клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатин киназа, която персистира въпреки спиране на лечението със статин.

При клиничните изпитвания не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган със съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се приема едновременно с някои HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Поради това, комбинацията между гемфиброзил и езетимиб/ розувастатин не се препоръчва. Ползата от допълнително понижаване на липидните нива, в резултат от комбинираното приемане на езетимиб/ розувастатин заедно с фибрати или ниацин, трябва да бъде внимателно претеглена спрямо потенциалния риск от такива комбинации.

Роваста Плюс не трябва да се използва при пациенти с остри сериозни състояния, при които има съмнения за наличие на миопатия или които предразполагат към развитието на бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

В няколко случая се съобщава, че статините предизвикват *de novo* или влошават съществуваща миастения гравис или очна миастения (вижте точка 4.8). Роваста Плюс трябва да се прекрати в случай на влошаване на симптомите. Докладвани са рецидиви, когато същият или различен статин е бил (повторно) приложен.

Фузидова киселина

Роваста Плюс не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина в лекарствени форми за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на системна форма на фузидова киселина се счита за необходима, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. При пациенти, които приемат фузидова киселина и статини в комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително някои с летален изход) (вижте точка 4.5). Пациентът трябва да бъде предупреден веднага да потърси медицинска помощ, ако получи симптоми на слабост, болка или чувствителност в мускулите. Лечението със статини трябва да бъде възобновено седем дни след последната доза на фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина (напр. за лечение на тежки инфекции), необходимостта от едновременно



приложение на таблетки Роваста Плюс и фузидова киселина може единствено да се разгледа за всеки случай поотделно и при строго медицинско наблюдение.

Раса

Фармакокинетичните проучвания на розувастатин показват повишение на експозицията при пациентите от азиатската раса, в сравнение с тези от бялата раса (вижте точки 4.2 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 обмислят както ползата от липидопонижаване чрез употреба на Роваста Плюс при пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциалът за повишена плазмена концентрация на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Не се препоръчва едновременното приложение с определени протеазни инхибитори, освен ако дозата на Роваста Плюс не се адаптира (вижте точки 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължителна терапия (вижте 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 статини трябва да бъде преустановена.

Захарен диабет

Някои данни сочат, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти с висок риск от развитие на диабет могат да предизвикат нива на хипергликемия, при които на практика е необходимо лечение за диабет. Този риск обаче се компенсира от понижението на съдовия риск и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статин. Пациентите с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ >30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат наблюдавани едновременно клинично и биохимично в съответствие с националните препоръки.

В проучването JUPITER докладваната обща честота на диабет е била 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, предимно при пациенти с глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l.

Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен с фибрати, не са установени. Ако при пациенти, които приемат езетимиб/розувастатин и фенофибрат, има съмнения за холелитиаза, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се прекрати (вижте точки 4.5 и 4.8).

Антикоагуланти

Ако езетимиб/розувастатин се добави към варфарин, към друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано отношение (International Normalised Ratio, INR) трябва да се проследява по подходящ начин (вижте точка 4.5).

Циклоспорин: вижте точки 4.3 и 4.5.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на приложението на таблетки езетимиб/розувастатин при пациенти на възраст под 18 години все още не са установени, поради което употребата им не се препоръчва в тази възрастова група.

Чернодробно заболяване и алкохол



Роваста Плюс трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират прекомерно големи количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Лактоза

Таблетките Роваста Плюс съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания

Циклоспорин: При едновременното приложение на розувастатин и циклоспорин, стойностите на AUC на розувастатин са средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вижте точка 4.3). Едновременно приложение не повлиява плазмените концентрации на циклоспорин.

Едновременното приложение на езетимиб/розувастатин е противопоказано (вижте точка 4.3). При проучване на осем пациенти след бъбречна трансплантация и с креатининов клирънс >50 ml/min, провеждащи лечение с постоянна доза циклоспорин, приложението на еднократна доза от 10 mg езетимиб води до увеличение от 3,4 пъти (от 2,3 до 7,9 пъти) на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здравата контролна популация, участвала в друго проучване (n=17) и приемала само езетимиб. В друго проучване при пациент с бъбречна трансплантация с тежка бъбречна недостатъчност, който е получавал циклоспорин и множество други лекарства, се наблюдава 12 пъти по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение с контроли, получаващи само езетимиб. В кръстосано проучване с два периода при 12 здрави доброволци, ежедневното прилагане на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин на ден 7 води до средно увеличение на AUC на циклоспорин с 15% (в диапазона от намаление 10% до увеличение с 51%) в сравнение със самостоятелното приложение на еднократна доза от 100 mg циклоспорин. Контролирано проучване за ефекта от едновременното приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация не е провеждано.

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Дозата от 40 mg розувастатин е противопоказана при едновременна употреба на фибрат (вж. точки 4.3 и 4.4).

Комбинации, които не се препоръчват

Протеазни инхибитори: Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вижте таблицата в точка 4.5). Например във фармакокинетичното проучване, едновременното приложение на розувастатин 10 mg и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци се асоциира с приблизително трикратно и седемкратно нарастване съответно на AUC и C_{max} 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 на очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вижте точки 4.2, 4.4 и таблицата в точка 4.5). Комбинацията не е подходяща за първоначална терапия, при необходимост началото на лечението или адаптирането на дозата трябва да се извърши с монопрепарати и след определяне на подходящите дози е възможно преминаване към комбинация с фиксирана доза с подходяща концентрация.



Инхибитори на транспортните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и ефлуксияния транспортер BCRP. Едновременното приложение на езетимиб/розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вижте точки 4.2, 4.2 и таблицата в точка 4.5).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC на розувастатин (вижте точка 4.4). Като се имат предвид данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, но все пак е възможна поява на фармакодинамично взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващи дози (в дози ≥ 1 g на ден) на 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 миопатия, когато се прилагат самостоятелно.

При пациенти, които приемат фенофибрат и езетимиб, лекарите трябва да са наясно с възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вижте точки 4.4 и 4.8). Ако при пациенти, които приемат езетимиб и фенофибрат има съмнение за холелитиаза, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се преустанови (вижте точка 4.8). Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил умерено повишава общите концентрации на езетимиб (съответно приблизително 1,5 и 1,7 пъти). Едновременното приложение на езетимиб с други фибрати не е проучено. Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което води до холелитиаза. При проучвания при животни, езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчния сок на жлъчния мехур, но не при всички видове (вижте точка 5.3). Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното приложение на фузидова киселина в лекарствени форми за системно приложение със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двете) е все още неизвестен. При пациенти, приемащи тази комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход). Ако е необходимо системно лечение с фузидова киселина, лечението с розувастатин трябва да се прекрати през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

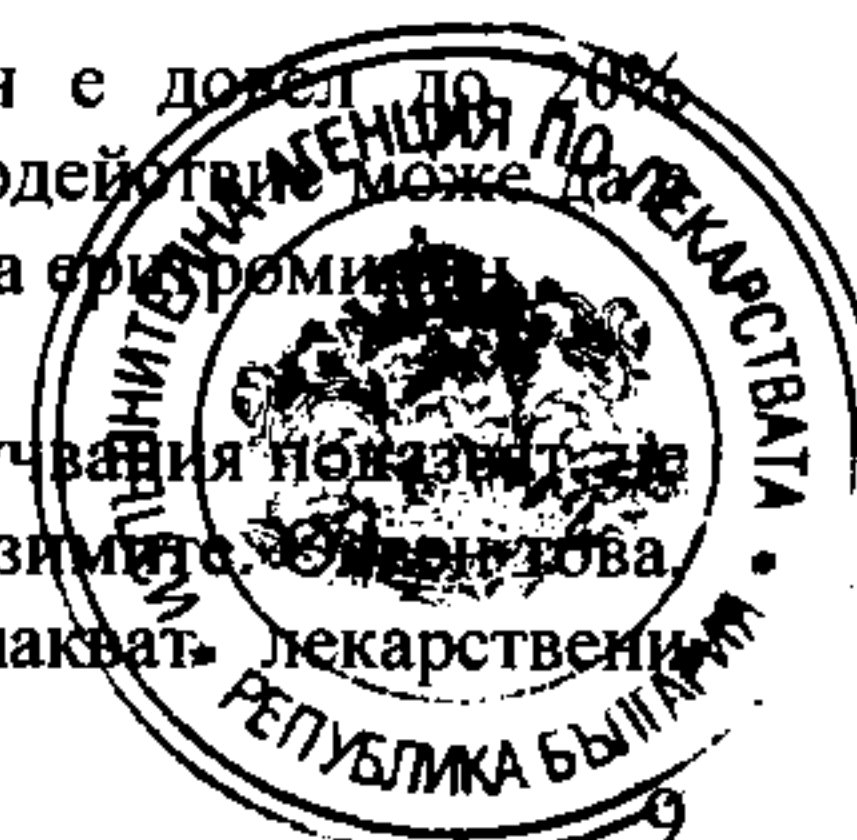
Други взаимодействия

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.

Едновременното прилагане на антиацид намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но не оказва ефект върху бионаличността на езетимиб. Това намаляване на скоростта на абсорбция не се счита за клинично значимо.

Еритромицин: Едновременният прием на розувастатин и еритромицин е довел до 20% намаление на AUC_{0-4} и 30% намаление 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. Езетимиб и розувастатин е лош субстрат за тези изоензими. Затова не се очакват лекарствени



взаимодействия вследствие на цитохром P450-медиация метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

В предклинични проучвания е установено, че езетимиб не индуцира ензимите на цитохром P450, които метаболизират лекарствата. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират чрез цитохром P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

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 (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишаване на международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR). Прекъсването на лечението или постепенното понижаване на дозата розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не оказва съществено влияние върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време в проучване, проведено при дванадесет здрави възрастни мъже. Въпреки това, има постмаркетингови съобщения за повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавян към варфарин или флуиндион. Ако езетимиб/розувастатин се добавя към варфарин, към друг кумаринов антикоагулант или към флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вижте точка 4.4).

Перорални контрацептиви/ хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довел 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 хормонозаместителна терапия, ето защо подобен ефект не трябва да бъде изключен като вероятен. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана при жени в клинични изпитвания и е била понесена добре.

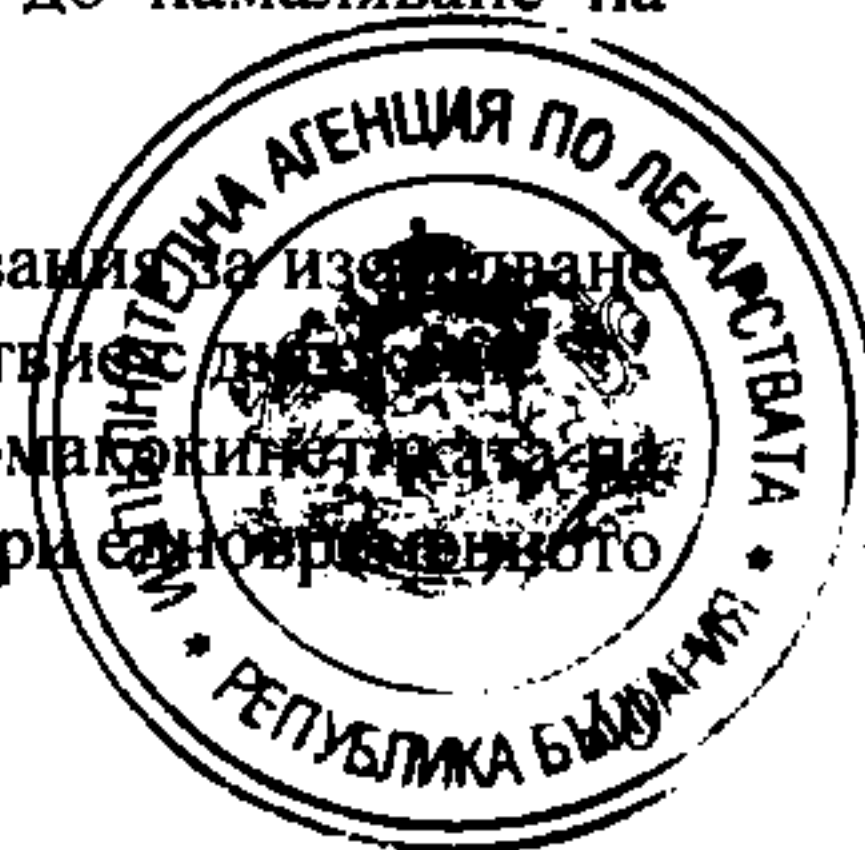
В клинични проучвания за лекарствени взаимодействия езетимиб не оказва влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел).

Колестирамин: Едновременното приложение на колестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) приблизително с 55%. Редукцията на повишения холестерол с ниска плътност (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), предизвикана от добавянето на езетимиб към колестирамин, може да се намали чрез това взаимодействие (вижте точка 4.2).

Езетимиб: При пациенти с хиперхолестеролемия едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до увеличение на AUC на розувастатин 1,2 пъти (вижте таблицата по-долу). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб по отношение на нежелани реакции (вижте точка 4.4).

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

Други лекарствени продукти: Въз основа на данните от специфични проучвания за изследване на лекарствени взаимодействия, не се очаква клинично значимо взаимодействие между езетимиб и дапсон, декстрометорфан, дигоксин, глипизид, толбутамид или мидазолам, при едновременното



им приложение. Циметидин, прилаган съвместно с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

Взаимодействия, които изискват адаптиране на дозата на розувастатин (вижте също и таблицата по-долу): Когато е необходимо да се прилага едновременно розувастатин с други лекарствени продукти, за които не е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на розувастатин трябва да се адаптират. 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 розувастатин трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да не надвиши тази на дневна доза от 40 mg розувастатин, приет без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9 пъти повишение) и доза от 10 mg розувастатин с комбинация атазанавир/ритонавир (3,1 пъти повишение).

Ефект на едновременно прилаган лекарствен продукт върху експозицията на розувастатин (AUC, в низходящ ред) от публикувани клинични изпитвания

Дозов режим на взаимодействиращото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Циклоспорин 75 mg 2 пъти/ден до 200 mg 2 пъти/ден, 6 месеца	10 mg веднъж/ден, 10 дни	7,1 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж/ден, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg 2 пъти/ден, 17 дни	20 mg веднъж/ден, 7 дни	2,1 пъти ↑
Клопидогрел натоварване с 300 mg, последвано от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg 2 пъти/ден, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж/ден, 10 дни	10 mg, единична доза	1,6 пъти ↑
Езетимиб 10 mg веднъж/ден, 14 дни	10 mg веднъж/ден, 14 дни	1,2 пъти ↑**
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg 2 пъти/ден, 7 дни	10 mg веднъж/ден, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типринавир 500 mg/ритонавир 200 mg 2 пъти/ден, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg 2 пъти/ден	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж/ден, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑**
Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg 2 пъти/ден, 8 дни	10 mg, единична доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg 3 пъти/ден, 5 дни	10 mg, единична доза	↔



Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Фенофибрат 67 mg 3 пъти/ден, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж/ден, 7 дни	20 mg, единична доза	↔
Кетоконазол 200 mg 2 пъти/ден, 7 дни	80 mg, единична доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж/ден, 11 дни	80 mg, единична доза	↔
Еритромицин 500 mg 4 пъти/ден, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Байкалин 50 mg 3 пъти/ден, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓
Регорафениб 160 mg, веднъж/ден, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти ↑
Симепревир 150 mg, веднъж/ден, 7 дни	10 mg, единична доза	2,8 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж/ден	10 mg, единична доза	2,7 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/ паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж/ден/ дасабувир 400 mg 2 пъти/ден, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6 пъти ↑
Газопревир 200 mg/ елбасвир 50 mg веднъж/ден, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/ пибрентасвир 120 mg веднъж/ден, 7 дни	5 mg веднъж/ден, 7 дни	2,2 пъти ↑

*Данните, дадени като х пъти промяна, представляват просто съотношение между едновременно приложение и самостоятелно приложение на розувастатин. Данните, дадени като % промяна представят % разлика отнесен към самостоятелното приложение на розувастатин.

Повишението е посочено като "↑", без промяна като "↔", понижението като "↓".

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

Комбинацията не е подходяща за първоначално лечение. При необходимост началото на лечението и адаптирането на дозата трябва да се извършват само с монопрепарати и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към комбинацията с фиксирана доза с подходяща концентрация.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни пациенти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на Роваста Плюс е противопоказана по време на бременност и кърмене. Жени в детородна възраст трябва да използват подходящи контрацептивни мерки.

Бременност

Розувастатин:



Тъй като холестеролът и други продукти на биосинтезата на холестерола 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 при животни предоставят ограничени данни за репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечението с Роваста Плюс, лечението трябва да се прекрати незабавно.

Езетимиб:

Няма клинични данни за употребата на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни при монотерапия с езетимиб не показват признаци на преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3).

Кърмене

Розувастатин:

Розувастатин се отделя в млякото на плъхове. Няма данни относно неговата екскреция в човешката кърма (вижте точка 4.3).

Езетимиб:

Проучвания при плъхове показват, че езетимиб се екскретира в кърмата. Не е известно дали езетимиб се отделя в кърмата при хора.

Фертилитет

Няма данни от клинични проучвания за ефектите на езетимиб върху фертилитета при хора. Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Роваста Плюс не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране и работата с машини. Не са провеждани проучвания за установяване влиянието на розувастатин/езетимиб върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи световъртеж.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

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.

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици езетимиб в доза 10 mg дневно е прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти, или със статин при 11 308 пациенти, или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите реакции обикновено са били леки и преходни. Общата честота на нежелани реакции е сходна между езетимиб и плацебо. По същия начин, степента на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е сравнима между езетимиб и плацебо.

Според наличните данни, 1 200 пациенти са приемали комбинация розувастатин и езетимиб в клинични проучвания. Както се съобщава в публикуваната литература, най-честите нежелани събития, свързани с комбинирано лечение с розувастатин/езетимиб при пациенти с хиперхолестеролемия, са повишени чернодробни трансаминази, стомашно-чревни проблеми и мускулни болки. Това са установени нежелани реакции за активните вещества. Въпреки това не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб по отношение на нежеланите реакции (вижте точка 5.2).

Табличен списък на нежелани реакции



Честотата на нежеланите събития е класифицирана както следва: чести ($\geq 1/100$ до $> 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $> 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $> 1/1\,000$); много редки ($> 1/10\,000$); с неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни).

Системо- органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоцитопения ²		тромбоцитопения ⁵
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчув- ствителност, включително ангиоедем ²		свръхчувстви- телност (включително обрив, уртикатия, анафилаксия и ангиоедем) ⁵
Нарушения на ендокринна- та система	захарен диабет ^{1, 2}				
Нарушения на метаболи- зма и храненето		намален апетит ³			
Психични нарушения					депресия ^{2, 5}
Нарушения на нервната система	главобо- лие ^{2, 4} , замайва- не ²	парестезия ⁴		полиневро- патия ² , загуба на памет ²	периферна невропатия ² , нарушения на съня (включително безсъние и кошмари) ² , замайване ⁵ , парестезия ⁵ , миастения гравис
Нарушения на очите					очна миастения
Съдови нарушения		топли вълни ³ , хипертония ³			
Респиратор- ни, гръдни и медиастин- ални нарушения		кашлица ³			кашлица ² , диспнея ^{2, 5}
Стомашно- чревни нарушения	запек ² , гадене ² , болка в корема ^{2, 3} ,	диспепсия ³ , гастроезофаги- ална рефлуксна болест ³ , гадене ³ ,	панкреатит ²		диария, панкреатит, запек ³



Системо- органичен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
	диария ³ , флату- ленция ³	сухота в устата ⁴ , гастрит ⁴			
Хепатоби- лиарни нарушения			повишени чернодробни трансаминази ²	жълтеница ² , хепатит ²	хепатит ⁵ , холелитиаза ⁵ , холецистит ⁵
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		сърбеж ^{2, 4} , обрив ^{2, 4} , уртикария ^{2, 4}			Синдром на Стивънс- Джонсън ² , еритема мултиформе ⁵ , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускуло- скелетната система и съединител- ната тъкан	миал- гия ^{2, 4}	артралгия ³ , мускулни спазми ³ , болка във врата ³ , болка в гърба ⁴ , мускулна слабост ⁴ , болка в крайниците ⁴	миопатия (включително миозит) ² , рабдомиолиза ² , лупус- подобен синдром ² , разкъсване на мускулите ²	артралгия ²	артралгия ⁵ , имуномедии- рана некротизираща миопатия ² , нарушения на сухожилията, понякога усложнени от разкъсване ² , миалгия ⁵ , миопатия/ рабдомиолиза ⁵ (вижте точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				хематурия ²	
Нарушения на репродук- тивната система и гърдата				гинекома- стия ²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения ² , умора ³	болка в гърдите ³ , болка ³ , астения ⁴ , периферен оток ⁴			оток ² , астения ⁵



Системо- органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Изследва- ния	Пови- шени нива на ALT и/или AST ⁴	Повишени нива на ALT и/или AST ³ , повишена СРК в кръвта, повишена гамаглутамил- трансфераза ³ , отклонения в чернодробните функционални изследвания ³			

1 Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишаване на триглицеридите, анамнеза за хипертония) – за розувастатин.

2 Профил на нежеланите реакции на розувастатин въз основа на данните от клинични проучвания и широкия постмаркетингов опит.

3 Монотерапия с езетимиб. При пациенти, лекувани с езетимиб (N=2 396), са били наблюдавани нежелани реакции и с по-висока честота, отколкото при плацебо (N=1 159).

4 Езетимиб, едновременно приложен със статин. При пациенти, лекувани едновременно с езетимиб и статин (N=11 308), са наблюдавани нежелани реакции и с по-висока честота, отколкото при самостоятелно приложен статин (N=9 361).

5 Допълнителни нежелани реакции за езетимиб, съобщени от постмаркетинговия опит. Тъй като тези нежелани реакции са установени от спонтанни съобщения, тяхната истинска честота не е известна и не може да бъде оценена.

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

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е предимно с тубулен произход. В определени моменти от лечението при $< 1\%$ от пациентите на 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++ или повече. Незначително отклонение в посока 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 при клиничните проучвания и постмаркетинговия опит досега не е идентифицирана 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: Съобщавани са ефекти върху скелетната мускулатура като миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, при пациенти, лекувани с розувастатин при всички дози и по-специално при дози > 20 mg.

Наблюдавано е дозозависимо повишаване на нивата на СК при пациенти, приемащи розувастатин; повечето случаи са били леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на СК са повишени ($> 5 \times \text{ULN}$), лечението трябва да се преустанови (вижте точка 4.4).

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



Следните нежелани събития са били докладвани при някои статини:

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

Докладваните честоти за рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (състоящи се главно от повишени чернодробни трансаминази) са по-високи при доза от 40 mg розувастатин.

Лабораторни стойности

В контролирани клинични проучвания с монотерапия, честотата на клинично значими повишения на серумните трансаминази (ALT и/или AST $\geq 3X$ ULN, последователно) е сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). В проучвания с едновременно приложение, честотата е 1,3% при пациенти, лекувани с езетимиб, прилаган едновременно със статин, и 0,4% при пациенти, лекувани само със статин. Тези повишения обикновено са асимптоматични, не са свързани с холестаза, и се връщат до норма след прекратяване на лечението или при продължаване на лечението (вижте точка 4.4).

В клинични проучвания е съобщена CPK $>10X$ ULN при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, приемали само езетимиб, спрямо 1 от 786 (0,1%) пациенти, приемали плацебо, и за 1 от 917 (0,1%) пациенти, приемали едновременно езетимиб и статин срещу 4 от 929 (0,4%) пациенти, приемали само статин. Честотата на миопатия или рабдомиолиза, свързана с езетимиб, не е по-висока в сравнение със съответното контролно рамо (плацебо или само статин) (вижте точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на езетимиб/розувастатин при деца на възраст 18 години все още не са установени (вижте точка 5.1).

Розувастатин: Повишаване на кретин киназата $>10xULN$ и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично проучване при деца и юноши, в сравнение с възрастните. В други аспекти профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши в сравнение с възрастни.

Езетимиб: В проучване, включващо пациенти в юношеска възраст (от 10 до 17-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ($n = 248$), са наблюдавани повишени стойности на ALT и/или AST ($\geq 3X$ ULN, последователно) при 3% от пациентите (4 пациенти) на терапия с езетимиб/симвастатин, в сравнение с 2% (2 пациенти) от групата на монотерапия със симвастатин; тези цифри са съответно 2% (2-ма пациенти) и 0% за повишаване на CPK ($\geq 10X$ ULN). Не се съобщава за случаи на миопатия. Това проучване не е подходящо за сравнение на редки нежелани лекарствени реакции.

Педиатрични пациенти (от 6 до 17 години)

В проучване, което включва педиатрични пациенти (от 6 до 10-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия ($n = 138$), се наблюдават повишени нива на ALT или AST ($\geq 3X$ ULN, последователно) при 1,1% (1 пациент) от пациентите на лечение с езетимиб, в сравнение с 0% в групата с плацебо. Не се наблюдава повишение на CPK ($\geq 10X$ ULN). Не се съобщава за случаи на миопатия.

Съобщаване на 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8,
1303 София,



Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма публикувани литературни данни за предозиране с розувастатин.

Няма специфично лечение в случай на предозиране с розувастатин.

В клинични проучвания, приложението на езетимиб 50 mg дневно при 15 здрави доброволци за период до 14 дни, или 40 mg дневно при 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия за период до 56 дни като цяло е понесено добре. При животни не се наблюдава токсичност след прилагане на еднократни перорални дози от 5 000 mg/kg на езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Докладвани са няколко случая на предозиране с езетимиб – повечето от тях не са свързани с поява на нежелани лекарствени реакции. Съобщените нежелани лекарствени реакции не са сериозни.

При предозиране трябва да се приложат симптоматични и поддържащи мерки. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да се проследяват. Малко вероятно е хемодиализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: липидомодифициращи средства; инхибитори на HMG-CoA редуктазата в комбинация с други липидомодифициращи средства.

ATC код: C10BA06

Механизъм на действие

Розувастатин

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 място на действие на розувастатин е черният дроб – таргетен орган, в който се извършва намаляване на нивото на холестерола.

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

Езетимиб

Езетимиб е нов клас липидопонижаващо съединение, което селективно инхибира чревната абсорбция на холестерола и сродните растителни стероли. Езетимиб е активен при перорално приложение и има механизъм на действие, който се различава от този на останалите класове холестеролопонижаващи вещества (например статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибратите и растителните станоли). Прицелната точка на молекулно ниво на езетимиб е стероловият транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за абсорбцията на холестерол и фитостероли от тънките черва.

Фармакодинамични ефекти

Розувастатин

Розувастатин намалява повишения LDL холестерол, общия холестерол и триглицериди и повишава HDL холестерола. Той понижава също ApoB, неHDL-C, VLDL и VLDL+TG, увеличава ApoA-I (вижте Таблица 1). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.



Таблица 1: Дозозависим отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa and IIb) (коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)

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

Терапевтичен ефект се постига до 1 седмица от началото на терапията, а 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.

Езетимиб

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, като по този начин намалява транспортирането на холестерола от тънките черва към черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези различни механизми на действие осигуряват допълнително намаляване на холестерола. В 2-седмично клинично проучване при 18 пациенти с хиперхолестеролемия езетимиб потиска чревната абсорбция на холестерола с 54% в сравнение с плацебо.

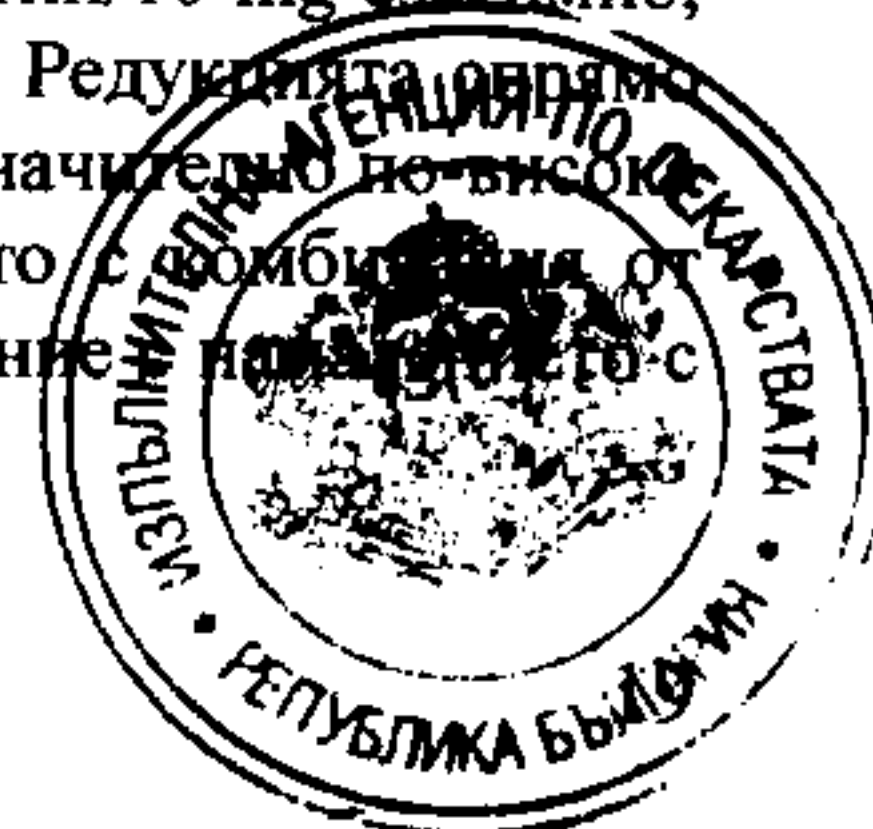
Проведена е серия от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб при инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C] белязания холестерол без да оказва ефект върху абсорбцията на триглицериди, мастни киселини, жлъчни киселини, прогестерон, етинилестрадиол или мастноразтворимите витамини А и D.

Клинична ефикасност и безопасност

В 6-седмично, рандомизирано, двойносляпо клинично проучване с паралелна група са оценени безопасността и ефикасността на езетимиб (10 mg), добавен към постоянна терапия с розувастатин срещу повишаване на дозата на розувастатин чрез титриране от 5 mg до 10 mg или от 10 mg до 20 mg (n=440). Събраните данни показват, че езетимиб, добавен към постоянна терапия с розувастатин от 5 mg или 10 mg, понижава LDL холестерола с 21%. Обратно, удвояването на дозата на розувастатин до 10 mg или 20 mg намалява LDL холестерола с 5,7% (разлика между групите от 15,2% p<0,001). По отделно езетимиб плюс 5 mg розувастатин намалява LDL холестерола повече, отколкото розувастатин 10 mg (12,3% разлика, p<0,001), а езетимиб плюс 10 mg розувастатин намалява LDL холестерола повече, отколкото розувастатин 20 mg (разлика 17,5%, p<0,001).

6-седмично, рандомизирано проучване е предназначено да изследва ефикасността и безопасността на 40 mg розувастатин самостоятелно или в комбинация с 10 mg езетимиб при пациенти с висок риск от исхемична болест на сърцето (n=469). Значително повече пациенти, които са получавали розувастатин/езетимиб, отколкото само розувастатин, достигат таргетните нива за АТР III LDL холестерол (<100 mg/dl, 94,0% срещу 79,1%, p <0,001). Розувастатин 40 mg е ефективен за подобряването на атерогенния липиден профил при тази високорискова популация.

Рандомизирано, открито, 12-седмично проучване изследва нивото на редукция на LDL във всяко лечебно рамо (10 mg розувастатин плюс 10 mg езетимиб, 20 mg розувастатин/10 mg езетимиб, 40 mg симвастатин/10 mg езетимиб, 80 mg симвастатин/10 mg езетимиб). Редукцията спрямо изходните стойности от комбинациите с ниска доза розувастатин е 59,7%, значително по-висока от комбинацията с ниски дози симвастатин – 55,2% (p <0,05). Лечението с комбинация от розувастатин във високи дози намалява LDL холестерола с 65,3% в сравнение с комбинацията с 57,4% при комбинацията на симвастатин във високи дози (p <0,001).



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Роваста Плюс при всички подгрупи от педиатричната популация за лечение на повишен холестерол (вижте точка 4.2 за повече информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Терапия с розувастатин и езетимиб

При пациенти с хиперхолестеролемия едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до повишаване на AUC на розувастатин 1,2 пъти. Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб по отношение на нежеланите реакции.

Розувастатин

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

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

Биотрансформация: Метаболизмът на розувастатин е ограничен (около 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е лош субстрат за метаболизма чрез цитохром P450. 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 метаболитите. N-дезметил метаболитът е около 50% по-слабо активен в сравнение с розувастатин, докато лактонната форма се счита за клинично неактивна. На розувастатин се дължи повече от 90% от инхибиторното действие върху HMG-CoA редуктаза.

Елиминиране: Приблизително 90% от розувастатин се елиминира като непроменено лекарство чрез фецеса (което се състои от резорбирано и нерезорбирано активно вещество), останалата част се екскретира с урината.

Около 5% се екскретира непроменен в урината. Плазменият елиминационен полуживот е около 19 часа. Плазменият полуживот не се удължава с увеличаване на дозата. Средният геометричен плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7%).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранный транспортер OATP-C. Този транспортер 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 и полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е сходна с тази на възрастните доброволци (вижте „Педиатрична популация“ по-долу).

Раса: Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатска раса (китайци, филипинци, виетнамци и корейци), се наблюдава двукратно повишаване в средната



AUC и C_{max} , спрямо индивиди от бялата раса. При индийци е налице повишаване на AUC и C_{max} 1,3 пъти.

Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от бялата и от черната раса няма клинично значими различия.

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

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

Няма данни за пациенти със скор по Child-Pugh над 9.

Генетичен полиморфизъм: Разпределението на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително розувастатин, се извършва от OATP1B1 и BCRP транспортни протеини. При пациенти със SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) генетичен полиморфизъм има риск от повишена експозиция на розувастатин. Отделните видове полиморфизъм SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA са свързани с повишена експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотип SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Този специфичен генотип не е установен в клиничната практика, но при пациенти, при които е известно, че имат тези видове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза от Роваста Плюс.

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.

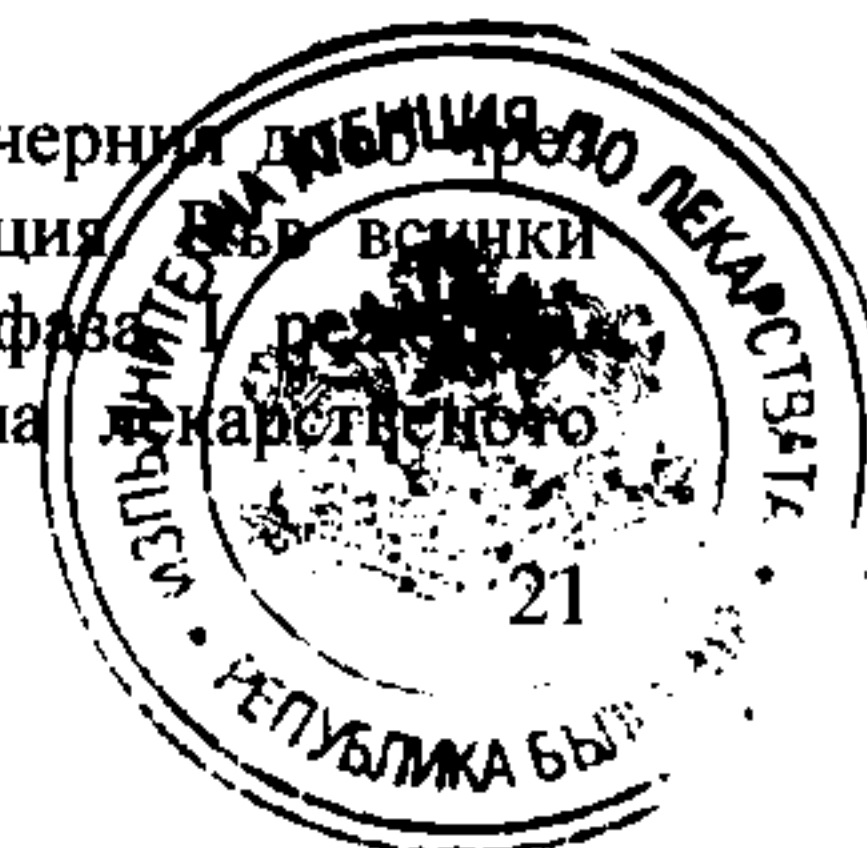
Езетимиб

Абсорбция: След перорално приложение езетимиб се абсорбира бързо и екстензивно се конюгира до фармакологично активния фенолен глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средни максимални плазмени концентрации (C_{max}) за езетимиб-глюкуронид се достигат в рамките на 1 до 2 часа и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да се определи, тъй като съединението е практически неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.

Едновременният прием на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) не оказва влияние върху пероралната бионаличност на езетимиб. Езетимиб може да се прилага със или без храна.

Разпределение: Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват с плазмените протеини съответно в 99,7% и 88 до 92%.

Биотрансформация: Езетимиб се метаболизира предимно в тънките черва и черния дроб до езетимиб-глюкуронидна конюгация (фаза II реакция) с последваща жлъчна екскреция. Във всички изследвани видове се наблюдава минимален окислителен метаболизъм (фаза I реакция). Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните производни съединения на лекарството.



вещество, които се откриват в плазмата, съставлящи съответно около 10 до 20% и 80 до 90% от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с данни за значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране: След пероралното приложение на ^{14}C -езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб съставлява около 93% от общото радиоактивно белязано количество в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивно белязана доза се отделя във фецеса и урината в продължение на 10 дни. След 48 часа не се откриват нива на радиоактивност в плазмата.

Специални популации

Възраст и пол: Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), отколкото при млади (18-45 години). Намалването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, лекувани с езетимиб. Ето защо при пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата.

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жени, отколкото при мъже. Намалването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб. Ето защо не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

Бъбречна недостатъчност: След еднократна доза от 10 mg езетимиб на пациенти с тежко бъбречно увреждане ($n=8$; среден $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), средните стойности на AUC за общия езетимиб се увеличават приблизително 1,5 пъти в сравнение с тези при здрави доброволци ($n=9$). Тези резултати не се считат за клинично значими. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Допълнително при един от пациентите в това проучване (след бъбречна трансплантация и получаващ множество лекарства, включително циклоспорин) се наблюдава 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб.

Чернодробна недостатъчност: След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7 пъти при пациенти с лека степен на чернодробна недостатъчност (5 или 6 по скалата на Child-Pugh), в сравнение със здрави индивиди. В 14-дневно проучване с многократно приложение (10 mg дневно) при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (7 до 9 по скалата на Child-Pugh), средната AUC за общия езетимиб се повишава почти 4 пъти в ден 1 и ден 14 в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с лека степен на чернодробна недостатъчност не е необходимо адаптиране на дозата. Тъй като не е известно какви могат да бъдат ефектите от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерено или тежко изразена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен >9), Роваста Плюс не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вижте точка 4.4).

Педиатрична популация: Фармакокинетичните параметри на езетимиб са сходни между деца ≥ 6 години и възрастни. Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация <6 -годишна възраст. Клиничният опит при педиатрични пациенти включва пациенти с HoFH, HeFH или ситостеролемия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при съвместно приложение на езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти са основно тези, които са типични за статините. Някои от токсичните ефекти са по-силно изразени, отколкото наблюдаваните по време на лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното лечение. В



клиничните проучвания не се наблюдават такива взаимодействия. Мипатии са наблюдавани при плъхове само след експозиция на дози, които са няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти нивото на AUC за статини и 500 до 2 000 пъти нивоата на AUC за активните метаболити).

В поредица от *in vivo* и *in vitro* тестове езетимиб, прилаган самостоятелно или съвместно със статини, не проявява генотоксичен потенциал. Резултатите от продължителни изследвания за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

При едновременното прилагане на езетимиб и статини няма данни за тератогенност при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой скелетни деформации (сливане на гръдните и опашните прешлени, намален брой на кудалните прешлени).

Розувастатин: Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Не са провеждани специфични изследвания, оценяващи ефектите върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция, близки до клиничните, са следните: в изпитвания за токсичност при многократно прилагане се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения вследствие на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-ниска степен промени в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение се наблюдава токсичност по отношение на тестисите при маймуни и кучета при високи дози. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намалените брой, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при токсични за майката дози на системна експозиция няколко пъти над нивата на терапевтична експозиция.

Езетимиб: При проучванията при животни за хронична токсичност на езетимиб не са установени прицелни органи на токсично въздействие. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg/ден) концентрацията на холестерол в жлъчния мехур нараства с коефициент от 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, в едногодишно проучване при кучета, които са третирани с дози до 300 mg/kg/ден, не се наблюдава увеличена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни нарушения. Значението на тези данни при хора не е известно. Рискът от литогенност, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб, не може да бъде изключен.

Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, не е тератогенен при плъхове и зайци и не засяга пренаталното и постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получаващи многократни дози от 1 000 mg/kg/ден. Едновременното прилагане на езетимиб с ловастатин води до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката (за всички концентрации)

Микрокристална целулоза (E460)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E572)

Повидон (E1201)

Кроскармелоза натрий (E468)

Натриев лаурилсулфат (E487)

Лактоза монохидрат

Хипромелоза (E464)

Филмово покритие

Опадрай жълто (5 mg/10 mg)



Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Жълт железен оксид (E172)
Талк (E553b)
Червен железен оксид (E171)
Опадрай бежово (10 mg/10 mg)
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Жълт железен оксид (E172)
Талк (E553b)

Вивакоут жълто (20 mg/10 mg)
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Жълт железен оксид (E172)
Талк (E553b)

Опадрай бяло (40 mg/10 mg)
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки, съдържащи 30 или 100 филмирани таблетки в блистери от OPA/AL/PVC/Al.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Роваста Плюс 5 mg/10 mg филмирани таблетки

Рег. №:

Роваста Плюс 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Рег. №:

Роваста Плюс 20 mg/10 mg филмирани таблетки

Рег. №:

Роваста Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Рег. №:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2024

